

POTOVALNA MEDICINA 7

- 3** Predgovor namesto uvoda – *Tadeja Kotar*
- 5** Vpliv podnebnih sprememb na prenašalce in obolenja pri popotnikih – *Tatjana Lejko Zupanc*
- 15** Novosti v potovalni medicini – *Tadeja Kotar*
- 23** Cepljenja in kemoprofilaksa v potovalni medicini – *Zoran Simonovič*
- 33** Posvet pred potovanjem – splošni nasveti popotnikom – *Ondina Jordan Markočič*
- 39** Z otroki na potovanju – *Anja Radšel*
- 49** Svetovanje nosečnicam in ginekološki nasveti pred potovanjem – *Damjana Koželj*
- 57** Popotniki z imunsko oslabeledostjo – *Tereza Rojko*
- 67** Predpotovalni posvet v ambulanti družinske medicine – *Maja Kolšek-Šušteršič*
- 73** Obravnava popotnika v ambulanti za tropske bolezni in popotnike – *Neža Trebše, Katarina Vincek, Tadeja Kotar*
- 81** Eozinofilija pri popotniku – *Maja Cvelbar Vozelj, Gabriele Turel*
- 91** Malaria – *David Zupančič*
- 99** Potovalna driska – *Karla Berlec, Tadeja Kotar*
- 111** Mikrobiološka diagnostika virusnih okužb pri popotnikih – *Miša Korva, Tatjana Avšič-Županc*
- 125** Mikrobiološka diagnostika okužb s paraziti pri popotnikih – *Barbara Šoba Šparl*
- 135** Denga – *Katarina Vincek, Tadeja Kotar*
- 141** Trebušni tifus in paratifus – *Barbara Stalowsky Poglajen*
- 147** Kolera – *Janina Tamše, Darja Vidmar Vovko*
- 155** Spolno prenosljive okužbe pri popotnikih – *Mojca Matičič, Barbara Kokošar Ulčar*
- 171** Lišmanioza – (še en) veliki posnemovalec – *Črt Loboda, Andreja Saje*
- 181** Otroška paraliza – *Nina Gorišek Miksič*
- 187** Shistosomoza – *Matija Jager, Rajko Saletinger*
- 195** Potapljanje – *Peter Radšel*
- 201** Višinska bolezen – *Gašper Govekar, Tomaž Goslar*

MEDICINSKI RAZGLEDI

Letnik 62; Supplement 2; Maj 2023

POTOVALNA MEDICINA 7

Zbornik prispevkov

ORGANIZATORJI

Sekcija za tropsko in potovalno medicino
pri Slovenskem zdravniškem društvu
Klinika za infekcijske bolezni
Univerzitetnega kliničnega centra
Katedra za infekcijske bolezni in
epidemiologijo, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani

GLAVNI UREDNICI

Tadeja Kotar, Tatjana Lejko Zupanc

UREDNIŠTVO

Niko Farič, Alen Hadžić, Anja Horvat,
Julija Kalcher, Gaj Kušar, Gaja
Markovič, Hana Rakuša, Živa Šubic,
Gašper Tonin

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Gašper Tonin

ODGOVORNA UREDNICA

Gaja Markovič

TEHNIČNI UREDNIKI

Niko Farič, Alen Hadžić, Julija Kalcher,
Gaj Kušar, Hana Rakuša, Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Taja Bedene, Manca Bregar, Pina Držan,
Anja Horvat, Tamara Jarm, Lucija Kobal,
Naneta Legan Kokol, Nastja Medle,
Eva Pušnik, Zala Roš, Uroš Tršan,
David Vidmar, Nina Zimič, Ines Žabkar,
Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevnar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

NAKLADA

162

ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2023

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

POTOVALNA MEDICINA 7

- 3** Predgovor namesto uvoda – *Tadeja Kotar*
- 5** Vpliv podnebnih sprememb na prenašalce in obolenja pri popotnikih – *Tatjana Lejko Zupanc*
- 15** Novosti v potovalni medicini – *Tadeja Kotar*
- 23** Cepljenja in kemoprofilaksa v potovalni medicini – *Zoran Simonovič*
- 33** Posvet pred potovanjem – splošni nasveti popotnikom – *Ondina Jordan Markočič*
- 39** Z otroki na potovanju – *Anja Radšel*
- 49** Svetovanje nosečnicam in ginekološki nasveti pred potovanjem – *Damjana Koželj*
- 57** Popotniki z imunsko oslabelostjo – *Tereza Rojko*
- 67** Predpotovalni posvet v ambulanti družinske medicine – *Maja Kolšek-Šušteršič*
- 73** Obravnava popotnika v ambulanti za tropske bolezni in popotnike – *Neža Trebše, Katarina Vinček, Tadeja Kotar*
- 81** Eozinofilija pri popotniku – *Maja Cvelbar Vozelj, Gabriele Turel*
- 91** Malaria – *David Zupančič*
- 99** Potovalna driska – *Karla Berlec, Tadeja Kotar*
- 111** Mikrobiološka diagnostika virusnih okužb pri popotnikih – *Miša Korva, Tatjana Avšič-Zupanc*
- 125** Mikrobiološka diagnostika okužb s paraziti pri popotnikih – *Barbara Šoba Šparl*
- 135** Denga – *Katarina Vinček, Tadeja Kotar*
- 141** Trebušni tifus in paratifus – *Barbara Stalowsky Pogljajen*
- 147** Kolera – *Janina Tamše, Darja Vidmar Vovko*
- 155** Spolno prenosljive okužbe pri popotnikih – *Mojca Matičič, Barbara Kokošar Ulčar*
- 171** Lišmanioza – (še en) veliki posnemovalec – *Črt Loboda, Andreja Saje*
- 181** Otroška paraliza – *Nina Gorišek Miksič*
- 187** Shistosomoza – *Matija Jager, Rajko Saletinger*
- 195** Potapljanje – *Peter Radšel*
- 201** Višinska bolezen – *Gašper Govekar, Tomaž Goslar*

Predgovor namesto uvoda

Pisalo se je davno leto 1978, ko je prof. Franjo Pikelj šel v okviru projekta neuvrščenih tedanje SFRJ v Centralno afriško cesarstvo z idejo, da bi tudi slovenski zdravniki pomagali v Afriki. Leta 1989 je bil pod njegovim vodstvom organiziran izbirni predmet tropske medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, v okviru katerega so se zdravniki, študenti medicine in drugi zdravstveni delavci izobraževali na področju tropske in potovalne medicine.

Iz teh zametkov se je razvila Sekcija za tropsko medicino, ki poleg humanitarnega dela v nerazvitih državah pomaga tudi pri izobraževanju slovenskih zdravnikov na področju tropske in potovalne medicine.

Svet je majhen in postaja še manjši, njegovi problemi oz. problemi njegove nerazvite večine pa vse večji in bližji. Davno so že minili časi, ko je knjiga Julesa Verna *V 80 dneh okoli sveta* veljala za znanstveno fantastiko. Zdaj se zdravstveni problem, ki se pojavi v oddaljeni državi, hitro dotakne tudi nas.

Čeprav potovanja bogatijo naša življenja in širijo naše razumevanje sveta, nas soočijo tudi z nevarnostmi, ki jih doma morda ne bi srečali. Neznane okužbe in druge zdravstvene težave so pogosto del izkušenj na potovanju. Moder popotnik je tisti, ki se ne boji raziskovati neznanega, a ve, kako varno pluti med njegovimi nevarnostmi.

Sedmi zbornik potovalne medicine nas vodi skozi ključne vidike priprave na potovanje, skrbi za zdravje na poti in obravnave obolelega popotnika po vrnitvi. Na naslednjih straneh so zbrane informacije in priporočila, ki zdravnikom omogočajo, da bolje razumemo in skrbimo za popotnike na različnih destinacijah po svetu.

Afriški pregovor pravi: »Če želiš priti hitro, pojdi sam, če želiš priti daleč, pojdimo skupaj.«

Naj nas ta afriška modrost spodbuja k sodelovanju pri obravnavi naših popotnikov.

Srečno pot.
doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med.

Tatjana Lejko Zupanc¹

Vpliv podnebnih sprememb na prenašalce in obolenja pri popotnikih

The Impact of Climate Change on Vectors and Disease in Travelers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: podnebne spremembe, prenašalci, povzročitelji, okolje, vlažnost, temperatura

Podnebje vpliva na vsa živa bitja, prav tako tudi na povzročitelje nalezljivih bolezni, njihove prenašalce in gostitelje, s tem pa tudi na nalezljive bolezni. Povzročitelji nalezljivih bolezni za svoje preživetje potrebujejo ustrezno temperaturno območje in vlažnost. Kar veliko povzročiteljev potrebuje za svoj življenjski krog vmesnega gostitelja ali prenašalca (vektorja). Tudi ti se razvijajo najboljše v okolju z za njih najboljšimi možnimi pogoji. Spremembe podnebja lahko v veliki meri prispevajo k spremembi epidemiološke slike nalezljivih bolezni. Nekatere nalezljive bolezni se bodo pričele pojavljati v krajih, kjer jih do sedaj nismo poznali, nekatere pa bodo iz krajev, kjer so endemične, lahko tudi izginile. Povsem možno je tudi, da se bodo povzročitelji prilagodili na druge prenašalce in/ali gostitelje. Napovedovanje sprememb je nevhvaležno in nezanesljivo, vendar možno z upoštevanjem danih omejitev. Poseben pomen imajo skrajni vremenski dogodki, ki so vse bolj pogosti. Popotniki so lahko ogroženi, ker se epidemiološke razmere spreminjajo. Pri svetovanju moramo torej tudi te spremembe upoštevati.

ABSTRACT

KEY WORDS: climate change, vectors, pathogens, environment, humidity, temperature

Climate affects all living things, as well as infectious disease agents, their vectors and hosts, and thus also infectious diseases. The causative agents of infectious diseases need a suitable temperature range and humidity for their survival. Many causative agents need an intermediate host or carrier (vector) for their life cycle. They also develop best in an environment that is optimal for them. Changes in climate can largely contribute to changing the epidemiological picture of infectious diseases. Some infectious diseases will begin to appear in places where we have not known them until now, and some may even disappear from places where they are endemic. It is also possible that agents will adapt to other vectors and/or hosts. Predicting changes is ungrateful and unreliable, but possible within given limitations. Of particular importance are extreme weather events, which are becoming more frequent. Travelers may be at risk because the epidemiological situation is changing. Therefore, we must also take these changes into account when giving advice.

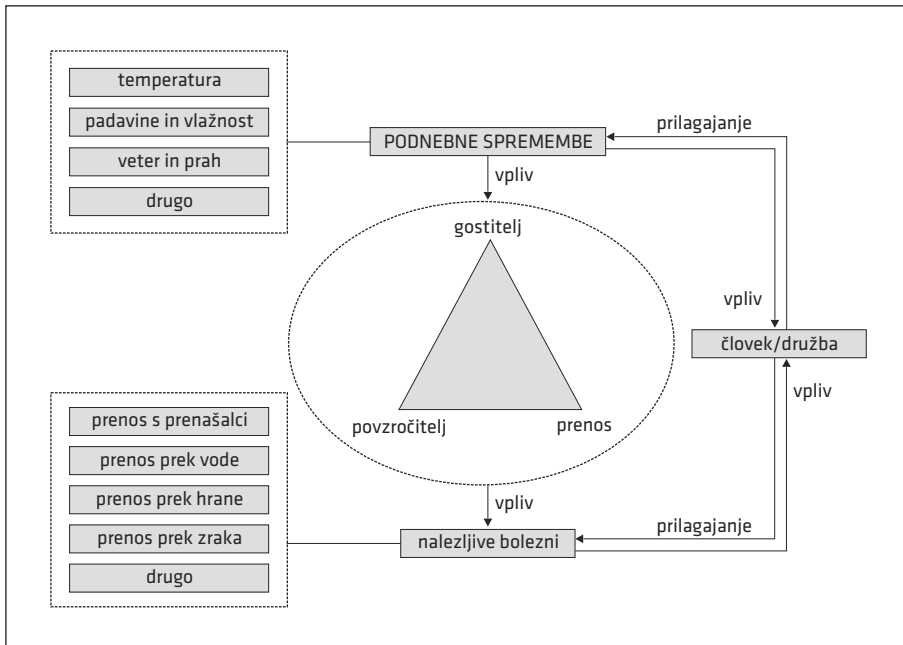
¹ Izr. prof. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; tatjana.lejko@kclj.si

UVOD

Izraz podnebne spremembe se nanaša na dolgoročne statistično značilne spremembe vremena, bodisi da gre za spremembe povprečnih vrednosti vremenskih spremenljivk bodisi za spremenjeno porazdelitev vremenskih razmer okoli povprečja (tj. vremenski dogodki). Splošno je sprejeto mnenje, da se globalno podnebje spreminja in da ima človek pri tem pomembno vlogo (1). Po podatkih Evropske agencije za okolje (European Environmental Agency, EEA) se je v 20. stoletju povprečna svetovna temperatura glede na poznane temperature v predindustrijski dobi povečala za 0,74 °C, gladina morja se je od leta 1961 dvignila za 1,8 mm na leto, arktični morski led pa se je skrčil za 2,7 % na desetletje. Krčijo se gorski ledeniki, morska voda postaja bolj kisla, vse bolj pogosti pa so tudi skrajni vremenski dogodki (2). Medvladni odbor za podnebne spremembe (Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC) je za 21.

stoletje napovedal dvig povprečne temperature na svetu za 1,5–5,8 °C, to pa bodo spremljali pogostejši in resnejši skrajni vremenski dogodki, kot so poplave, suše, vročinski valovi in neurja (3). Poročilo svetovne meteorološke organizacije (World Meteorological Organization, WMO), objavljeno marca 2023, ugotavlja, da so se v Evropi v zadnjih treh desetletjih temperature zvišale kar dvakrat hitreje od svetovnega povprečja. Povprečna temperatura se je samo v zadnjih 30 letih dvignila za približno 1,5 °C (4).

Podnebne spremembe lahko vplivajo na zdravje ljudi, tudi kadar gre za nalezljive bolezni. Pri nastanku velikega števila nalezljivih bolezni je za nastanek bolezni potrebnih več dejavnikov: povzročitelj (patogen), gostitelj, prenašalec (vektor) in okolje, kjer se dogajajo prenosi. Prenasalci in gostitelji za preživetje potrebujejo ustrezne podnebne in vremenske razmere. To pa velja tudi za razmnoževanje, širjenje in prenos



Slika 1. Razmerja med podnebnimi spremembami, človeškimi nalezljivimi boleznimi in človeško družbo, ki tvori okvir (22).

povzročiteljev bolezni. Globalno segrevanje spodbuja širjenje nekaterih nalezljivih bolezni, skrajni vremenski dogodki pa ustvarjajo ugodne okoliščine za izbruhe bolezni, ki se lahko pojavijo tudi na neobičajnih mestih in/ali ob neobičajnem času. Človeštvo dejavno vpliva na podnebne spremembe (5). Slika 1 prikazuje razmerja med podnebnimi spremembami, človeškimi nalezljivimi boleznimi in človeško družbo, ki tvori okvir (6).

Zemljepisna in sezonska porazdelitev nalezljivih bolezni je omejena s podnebnimi razmerami, vreme pa vpliva tudi na čas in intenzivnost izbruhov bolezni. Spreminja se tudi teža posameznih bolezni. Pojavljajo se nove nalezljive bolezni, nekatere že znane in obvladane se ponovno pojavljajo v novi ali v težji obliki. Številne pomembne nalezljive bolezni, kot npr. denga, malarija, hemoragične mrzlice in druge, ki jih širijo prenašalci, so zelo občutljive na spremembe podnebja in so zaradi tega njihovi izbruhi pogostejši, prav tako kot izbruhi salmoneloze, kolere in giardioze (7, 8).

Ker se epidemiološke razmere spreminjajo, se nekatere bolezni pojavljajo na mestih, kjer jih sicer ne pričakujemo (npr. malarija v visokogorju). Zato moramo pomisliti na tropske in nenavadne bolezni tudi pri popotnikih, ki se vračajo iz krajev, ki jih do sedaj nismo smatrali kot epidemiološko pomembne za določeno bolezen.

PODNEBNE SPREMEMBE IN POVZROČITELJI BOLEZNI

Podnebne razmere neposredno vplivajo na povzročitelje, saj pogojujejo njihovo preživetje, razmnoževanje in življenjski krog. Posledično se ne spremeni samo pogostost, ampak tudi zemljepisna in sezonska porazdelitev povzročiteljev. Večina mikroorganizmov ima dokaj natančno določeno temperaturno območje, v katerem preživijo in se lahko razmnožujejo. V medsebojnem odnosu virusa japonskega encefalitisa (angl. *japanese encephalitis virus*, JEV) z dejavniki

okolja imata npr. ključno vlogo dve prazni vrednosti: najvišja temperatura 22–23 °C za razvoj komarjev in najnižja temperatura 25–26 °C za prenos JEV (9, 10). Razvoj parazita malarije (*Plasmodium (P) falciparum*, *P. vivax*) preneha, ko temperatura preseže 33–39 °C. Dvig temperature lahko vpliva na razmnoževanje in ekstrinzično inkubacijsko dobo (angl. *extrinsic incubation period*, EIP) povzročiteljev. Npr. EIP za *P. falciparum* se zmanjša s 26 dni pri 20 °C na 13 dni pri 25 °C (11). Nasprotno nižja temperatura okolja podaljša EIP, kar lahko posledično zmanjša prenos bolezni, kot je denga, ker manj komarjev preživi dovolj dolgo. Daljša obdobja vročega vremena lahko zvišajo povprečno temperaturo vodnih teles, kar ima za posledico hitrejšo razmnoževanje mikroorganizmov in cvetenje alg. *Salmonella* spp., povzročitelj črevesnih okužb, se prenaša s hrano in vodo; razmnoževanje teh bakterij se poveča, ko se temperatura dvigne v območje 7–37 °C (12). Naraščajoča temperatura lahko tudi omeji širjenje povzročitelja, ker bolj ustreza mikroorganizmom, ki tekmujejo za isti življenjski prostor. Ugotovljeno je bilo npr., da se bakterija *Campylobacter* spp. bolj zgoščuje v površinski vodi nizke temperature, višja temperatura pa je ugodnejša za druge bakterije (13).

Pomembno vlogo pri razvoju povzročiteljev bolezni, ki se prenašajo z vodo, imajo padavine, te pa so v neposredni povezavi s podnebnimi spremembami. Spreminjajo se količina padavin in padavinski vzorci. V deževni sezoni se povečuje število fekalnih mikroorganizmov v zgornjih vodnih plasteh, ker močno deževje dviguje usedline v vodi. Podobno se zgodi, če po dolgi suši, ko so vodostaji nizki, nastopijo obilne padavine. Vse naštetu lahko vodi do izbruha bolezni.

Na povzročitelje nalezljivih bolezni vplivajo tudi spremembe zračne vlažnosti. Prenos povzročiteljev nalezljivih bolezni, ki se prenašajo po zraku, kot je npr. gripa, je neposredno odvisen od vlažnosti zraka. Za

širjenje virusa influence sta dokazano najugodnejša nizka temperatura in nizka relativna vlažnost (14). Sprememba vlažnosti vpliva tudi na viruse, ki se prenašajo z vodo. Vлага vpliva na razvoj parazitov malarije v komarju *Anopheles* spp. Vročina in vlažnost v deževnem obdobju podpirata širjenje virusa denga pri komarjih, to pa prispeva k izbruhom bolezni (15).

Osončenost je še ena pomembna podnebna spremenljivka, ki lahko vpliva na povzročitelje nalezljivih bolezni. Npr. število ur sonca in temperatura okolja med obdobji kolere delujeta sinergistično in ustvarjata ugodne pogoje za razmnoževanje *Vibrio cholerae* v vodnem okolju (16). Veter pa je ključni dejavnik, ki vpliva na povzročitelje bolezni, ki se prenašajo po zraku. Literatura nakazuje pozitivno povezavo med prašnimi delci, njihovim pritrjevanjem in preživetjem oz. prenosom virusov. Poročali so, da je prisotnost puščavskega prahu v ozračju med azijskimi prašnimi nevihtami povezana s povišanimi koncentracijami bakterij, gliv in njihovih spor in da je bila koncentracija virusa influence A bistveno višja v dneh prašnih neviht kot v običajnih dneh. Raziskave kažejo, da je možen prenos virusov s prašnimi delci tudi preko oceana (17).

PODNEBNE SPREMEMBE IN PRENAŠALCI

Izraz gostitelji se nanaša na žive živali ali rastline, na/v katerih prebivajo in se razmnožujejo povzročitelji bolezni. Prenášalci so vmesni gostitelji in prenašajo povzročitelje na žive organizme, ki postanejo gostitelji. V tabeli 1 so prikazane glavne svetovne in področne bolezni, ki jih širijo prenašalci. Zemljepisna razprostranjenost in spremembe v številu in vrstah žuželk prenašalcev so tesno povezane s temperaturo okolja. Ker temperatura po svetu še naprej narašča, lahko žuželke v področjih nizke zemljepisne širine najdejo nov življenjski prostor v področjih srednje ali visoke zemlje-

pisne širine in v območjih z visoko nadmorsko višino, to pa vodi v zemljepisno razširitev ali premik žarišč bolezni na nova nepričakovana mesta bolezni. Nedavne raziskave so pokazale, da so se nekatere nalezljive bolezni, ki jih prenašajo prenašalci, vključno z malarijo, afriško tripanosomozo, lajmsko boreliozo, klopnim encefalitisom, rumeno mrzlico, kugo in dengo, razširile v širša zemljepisna področja (20). Življenjski prostor večine teh bolezni se je razširil na območja višje zemljepisne širine in sledi širjenju prenašalcev (komarjev, kloпов in mušic). Na Kitajskem, kjer se zimske temperature še naprej dvigujejo, se je *Oncomelania hupensis*, vmesni gostitelj *Schistosoma japonicum*, razširila na nova območja, vključno s severno Kitajsko (21).

Sprememba temperature okolja prav tako omeji prerazporeditev prenašalcev bolezni. Npr. *Aedes (A.) aegypti* (komar ščitar) je komar, gostitelj virusa rumene mrzlice in mrzlice denga. Rezultati laboratorijskih poskusov so pokazali, da ličinke *A. aegypti* poginejo, ko temperatura vode preseže 34 °C, odrasli komarji pa začnejo poginjati, ko je temperatura zraka nad 40 °C. Ko se globalno segrevanje nadaljuje, lahko prenašalci, kot je *A. aegypti*, izginejo s področij, kjer se temperatura dvigne čez njihov prag preživetja. Malarija, ki jo povzroča *P. falciparum* in prenašajo komarji mrzličarji (rod *Anopheles*), se večinoma pojavi pri temperaturah nad 16 °C. Prenášalci bolezni oz. gostitelji lahko preživijo podnebne spremembe, če najdejo v okolju zaščitena območja, kjer se temperatura okolja ne spreminja. Ugotovljeno je bilo npr., da se komar *A. aegypti* v Rajasthanu v Indiji skriva pred hudo poletno vročino v gospodinjskih vrčih ali podzemnih cementnih rezervoarjih za vodo. Opazovanja na terenu so dokazala žive ličinke *A. aegypti* v zaledeneli vodi (22).

Pojavnost številnih nalezljivih bolezni, ki jih širijo prenašalci, je pozitivno povezana s padavinami. Razvoj ličink nekaterih

komarjev se pospeši z močnejšim deževjem in naraščajočo temperaturo. Odrasli komar mrzličar, prenašalec malarije, se razmnožuje v majhnih naravnih ribnikih s čisto vodo; suše lahko omejijo količino in kakovost vode za razmnoževanje teh komarjev, kar ima za posledico zmanjšanje populacije prenašalcev in manjši prenos bolezni. Izbruhi Cocoliztli v Mehiki so dokazali, da lahko padavine s svojim vplivom na populacijo glodavcev vplivajo na izbruhe bolezni, ki jih te živali prenašajo (22). Prekomerne padavine imajo lahko uničujoče posledice za populacijo komarjev, saj lahko močan dež odnese njihova gnezdišča. Nasprotno suša

v mokrih območjih lahko zmanjša hitrost toka v potokih in komarjem zagotovi več stoječih bazenov vode za razmnoževanja. Primarni prenašalec virusa Zahodnega Nila so komarji iz rodu *Culex*, ki se običajno razmnožujejo pod zemljo v umazanih vodnih bazenih v mestnih odtokih in zbiralnikih, odpadnih avtomobilskih gumah in sodih. Suša omogoča, da se v njih kopičijo gnile organske snovi, kar omogoča najboljše okolje za razmnoževanje komarjev. Močne padavine bi odtok izprale, bazene pa zalile in s tem omejile razmnoževanje komarjev ter posredno omejile širjenje virusa Zahodnega Nila (23).

Tabela 1. Glavne svetovne in področne bolezni, ki jih širijo prenašalci (18, 19). A. – *Aedes*, WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization).

Bolezen	Povzročitelj	Primarni prenašalec	Primarni nehumani rezervoar (gostitelj)
malaria	<i>Plasmodium</i> spp.	komar <i>Anopheles</i> spp.	nehumani gostitelji majhnega pomena
denga ^a	flavivirus	komar <i>A. aegypti</i> in <i>A. albopictus</i>	nehumani gostitelji majhnega pomena
rumena mrzlica	flavivirus	komar <i>A. aegypti</i> in <i>A. albopictus</i>	nehumani primati
Zika	flavivirus	komar <i>A. aegypti</i> in <i>A. albopictus</i>	nehumani gostitelji majhnega pomena
chikungunya ^a	alfavirus	komar <i>A. aegypti</i> in <i>A. albopictus</i>	nehumani gostitelji majhnega pomena
limfatična filarioza ^a	filarijski nematodi	različne vrste komarjev	nehumani gostitelji majhnega pomena
shistosomoza ^a	<i>Schistosoma</i> spp.	polži	nehumani gostitelji majhnega pomena
onhocoerkoza ^a	<i>Onchocerca volvulus</i>	črna mušica <i>Simulium</i> spp.	/
Chagasova bolezen	<i>Trypanosoma cruzi</i>	stenice	sesalci
lišmanioza ^a	<i>Leishmania</i> spp.	peščena muha <i>Phlebotomus</i> spp.	glodavci, psi, drugi sesalci
japonski encefalitis	flavivirus	komar <i>Culex</i> spp.	prašiči, ptiči
afriška tripanosomoza ^a	<i>Trypanosoma brucei</i>	muha cece <i>Glossina</i> spp.	divje in domače živali
lajmska borelijoza	<i>Borrelia</i> spp.	klopi <i>Ixodes</i> spp.	miši in drugi mali sesalci, ptice
klopi meningoencefalitis	flavivirus	klopi <i>Ixodes</i> spp.	mali glodavci
mrzlica Zahodnega Nila	flavivirus	komar <i>Culex</i> spp.	ptice

^a WHO jih obravnava kot zastopljene tropske bolezni.

Mnogi prenašalci bolezni se močno odzivajo na spremembo vlažnosti. Relativna vlažnost vpliva na prenos malarije, tako da vpliva na dejavnost in preživetje komarjev. Če je srednja mesečna relativna vlažnost zraka pod 60 %, postane življenjska doba komarjev mrzličarjev prekratka, da bi lahko omogočili prenos malarije. Kadar je moko in toplo vreme presekano s sušnimi obdobji, se prenašalci virusa Zahodnega Nila in *Borrelia* spp. lahko preselijo v neobičajna območja. Tak primer sta Kanada in Skandinavija. Nizka vlažnost lahko negativno vpliva na preživetje odraslih komarjev *A. aegypti*, zato zmanjša prenos denge. Na splošno nizka vlažnost, zlasti združena z visoko temperaturo, tvori neugodne pogoje za klope in bolhe (npr. travniki ali gozdovi) in omejuje prenos povezanih nalezljivih bolezni (18).

Veter ima dvojni učinek na prenašalce. Na cikel malarije vpliva lahko tako pozitivno kot negativno. Močan veter lahko zmanjša možnosti pika za komarje, lahko pa podaljša razdaljo njihovega leta. V monsunski sezoni lahko veter spremeni zemljepisno porazdelitev komarjev.

SKRAJNI VREMENSKI DOGODKI IN NALEZLJIVE BOLEZNI

Skrajni vremenski dogodki se nanašajo na vrednosti vremenske ali podnebne spremenljivke, ki presega prag blizu zgornjega (ali spodnjega) konca razpona opazovanih vrednosti. Vključujejo skrajne vremenske dogodke v svetovnem merilu (npr. *El Niño*, *La Niña* in lažno dvoletno nihanje (angl. *quasi-biennial oscillation*, QBO)) in področne ali krajevne meteorološke nevarnosti (npr. suša, vročinski valovi, poplave, neurja). Čeprav so ti dogodki redki in se pojavijo v manj kot 5 % časa, njihova pogostost in intenzivnost raste, kar predstavlja pomemben vidik globalnih podnebnih sprememb. Te dogodke običajno spremljajo velike spremembe ene ali več podnebnih spremenljivk in lahko spremenijo dinamiko človeških

nalezljivih bolezni z vplivom na povzročitelje, prenašalce ali poti prenosa. Večina raziskav, ki preučujejo povezavo skrajnih dogodkov z nalezljivimi boleznimi, je empiričnih in ne nudijo celovitega razumevanja mehanizma, kako vremenske razmere vplivajo na vzorce bolezni. To je verjetno tudi razlog za protislovne ugotovitve o razmerju med skrajnimi vremenskimi dogodki in boleznimi, ki si včasih nasprotujejo. Vse ugotovitve pa nastajajo v krajevnih okoliščinah in jih je težko preslikati na širša področja (24).

POSLEDICE PODNEBNIH SPREMOMB NA ŠIRJENJE BOLEZNI S PRENAŠALCI

Napovedovanje vpliva prihodnjih podnebnih sprememb na bolezni, ki jih širijo prenašalci, je zelo negotovo. Ni dobrih napovedi, kako se bo spremenilo podnebje oz. kako bodo vplivali ukrepi za zmanjšanje izpustov toplogrednih plinov. Nepredvidljivi so tudi vplivi dejavnikov, nepovezanih s podnebjem, npr. razvoj učinkovitejših posegov javnega zdravja (nadzor prenašalcev in/ali razvoj cepiva) ter politična volja za trajna prizadevanja za nadzor bolezni, ki se širi s prenašalcem. Čeprav točno napovedovanje ni mogoče, je bilo vloženega veliko truda v razvoj različnih modelov za napovedovanje različnih možnih prihodnosti. Predvidevanja prihodnje pojavnosti in porazdelitve določenih bolezni, ki se širijo s prenašalcem, temeljijo na povezovanju prihodnjega scenarija podnebnih sprememb (ocenjenega na podlagi predvidenih izpustov toplogrednih plinov) z znanim modelom bolezni, ki se širijo s prenašalcem, narejenim na osnovi opazovalnih zgodovinskih raziskav. Pri tem modeliranju se gonilniki sprememb, ki ne izvirajo iz podnebnih sprememb (npr. potovanja, družbeno-ekonomski dejavniki, napredek javnega zdravja), običajno ne upoštevajo. Navedeni modeli nam pokažejo, kako bi potekalo širjenje bolezni, ki se širijo s prenašalcem, če bi se

podnebje spremenilo v skladu z vnaprej določenimi scenariji, vsi ostali dejavniki (kot npr. sprememba življenjskega prostora zaradi človekove aktivnosti, propad ekosistema ipd.) pa bi ostali nespremenjeni. Čeprav je ta pristop preprost, lahko pomaga pri dolgoročnem načrtovanju (22). IPCC je razvil štiri reprezentativne scenarije (reprezentativna koncentracijska pot (angl. *representative concentration pathway*, RCP)) za izpuste toplogrednih plinov, ki segajo od visokih izpustov do scenarija z agresivnim manjšanjem izpustov. Ta meteorološka predvidevanja pa se lahko uporabijo tudi v modelu bolezni, ki se prenašajo s prenašalci. Po najslabšem scenariju za severno Evropo do leta 2100 bodo imele spremembe v temperaturah in dnevni temperaturni razpon za posledico veliko povečanje prenašalskih kapacitet *A. aegypti* za prenos denge. Primerjava modela za obdobje 2069–2099 z obdobjem 1980–2010 kaže dosledno podaljševanje obdobja prenosa malarije v visokogorskih področjih povsod po svetu skupaj z doslednim krajšanjem v tropskih področjih. Z uporabo empiričnih globalnih podatkov o razširjenosti komarjev, meteoroloških spremenljivk, mer urbanizacije in človeške mobilnosti so izdelali model zgodovinskega zemljepisnega širjenja *A. aegypti* in *A. albopictus*, ki so ga uporabili za predvidevanje širjenja do leta 2080 pod različnimi RCP-scenariji. Raziskovalci so ugotovili, da bi lahko zgodovinsko širjenje teh prenašalcev kot tudi napoved širjenja v naslednjih 5–15 letih sprva pojasnili z vzorcem človeškega premikanja, medtem ko bodo v poznejših letih poganjale širitev predvsem podnebne spremembe (zlasti zvišanje temperature) in urbanizacija, povezana z višjimi izpusti toplogrednih plinov (25, 26).

SOCIALNI IN EKONOMSKI DEJAVNIKI

Socialni in ekonomski dejavniki igrajo pomembno vlogo pri oceni tveganja za nalezljive bolezni, ki jih povzročajo podnebne

spremenbe. Nekatera področja in družbe tveganja bolj ogrožajo kot druge, saj se niso sposobne učinkovito odzvati na stres in izzive, ki jih povzročajo podnebne spremembe. Ranljivost družbe za nalezljive bolezni, ki jih povzročajo podnebne spremembe, je povezana z njenim razvojem, obstoječim javnim zdravstvenim sistemom in infrastrukturo in je deloma odvisna od programov in ukrepov, ki se izvajajo za zmanjšanje obremenitve podnebno občutljivih dejavnikov zdravja in deloma rezultat uspeha tradicionalnih javnozdravstvenih praks (dostop do čiste pitne vode in izboljšani sanitarni pogoji, programi nadzora za prepoznavanje in odzivanje na izbruhe nalezljivih bolezni) (27, 28). Po tropskih ciklonih nalezljive bolezni pogosto izbruhnejo v državah v razvoju (Gvatemala, Nikaragva, Portoriko, Dominikanska republika itd.), v razvitih državah pa se to zgodi redko. V Indiji je k širjenju malarije *P. vivax* in denge prispevala nenačrtovana urbanizacija. Ker se obolevnost za drisko poveča, ko primanjkuje vode, so bolj ranljivi deli prebivalstva, ki imajo omejen dostop do čiste pitne vode. Družbe, ki lahko uporabljajo napredne tehnologije in imajo izdatna finančna sredstva za odpravo ali ublažitev pomanjkanja vode, podnebnih vplivov ne čutijo v taki meri kot države v razvoju, ki so bolj občutljive na povečano zdravstveno tveganje zaradi podnebnih sprememb, ker nimajo zadostnih virov, njihov javnozdravstveni sistem pa se ne zmore učinkovito odzvati na različne izzive. Orkan Flora je leta 1963 povzročil hude motnje v delovanju javnega zdravstvenega sistema, vključno z opustitvijo škropljenja proti malariji na Haitiju, kar povzročilo več kot 75.000 primerov malarije *P. falciparum* (29). Po orkanu Mitch leta 1998 se je obolevnost za dengo v Gvatemali in Hondurasu povečala, prav tako obolevnost za malarijo v Gvatemali in Nikaragvi. Prišlo je do časovno odloženega povečanja nalezljivih bolezni (vključno s tifusom in paratifusom,

infekcijskim hepatitisom, infekcijskimi driskami in ošpicami) pet mesecev po orkanih David in Fredrick v Dominikanski republiki leta 1979. Zelo verjetno je to zakasnelo pojavljanje nalezljivih bolezni posledica dolgotrajnega bivanja prebivalcev, prizadetih zaradi orkanov, v prenatrpanih stanovanjih, kjer sanitarni pogoji niso bili ustrezni, oskrba s hrano in vodo je bila motena, voda onesnažena, stopnje imunizacije pa nizke (22).

S prilagoditvenimi ukrepi je možno zmanjšati ranljivost za nalezljive bolezni. Tako so npr. boljša drenaža stoječih voda, gradnja morskih sten, pogozdovanje in razsoljevanje med priporočenimi ukrepi za pomoč Afričanom pri zmanjševanju vplivov podnebnih sprememb. V večini Afrike so vzpostavljeni različni programi javnega zdravja za zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti za malarijo. Predvideva se, da bodo podnebne spremembe lahko olajšale širjenje malarije na nekaterih visokogorskih območjih, zato je treba tam prav tako izvajati programe javnega zdravja za obvladovanje malarije, in sicer na osnovi skrbnega spremljanja širjenja prenašalcev (30).

POSLEDICE SPREMEB V EPIDEMIOLOGIJI BOLEZNI, KI SE ŠIRIJO S PRENAŠALCI, IN POPOTNIKI

Spremembe zemljepisnih in časovnih porazdelitev posameznih prenašalcev in posledično nekaterih nalezljivih bolezni imajo lahko pomembne posledice tudi za popotnike, ki sicer pred odhodom v kraje, kjer se pričakuje neka nalezljiva bolezen, dobijo informacije o običajnih zemljepisnih in časovnih vzorcih in temu primerne nasvete. Sprememba porazdelitve prenašalcev in posledično povzročiteljev lahko pomeni, da pride do okužbe izven običajnih časovnih obdobj ali pa na nepričakovanih krajih (značilno je spreminjanje življenjskega pro-

stora prenašalcev malarije in denge). Skrajni vremenski dogodki prav tako lahko prizadenejo popotnike, zato bi bilo v svetovanje pred potovanjem primerno vključiti tudi nasvete glede tega, kakšne dogodke lahko na krajih, kamor popotniki odhajajo, pričakujejo, obenem pa jih opremiti z informacijami, na koga naj se obrnejo v primeru naravnih nesreč. Tudi po vrnitvi domov mora zdravnik upoštevati nenavadne vzorce širjenja nalezljivih bolezni in to upoštevati pri diferencialni diagnozi popotnika, ki se vrne iz tujine s simptomi in znaki, skladnimi z določeno boleznijo, ki pa je v tistem področju sicer normalno ne pričakujemo. Preko okuženih popotnikov je pričakovati večji vnos bolezni, ki se širijo s prenašalci, v kraje z zmernim podnebjem, ki postajajo primerno bivališče za določene prenašalce, ki so sicer doma le subtropskih in tropskih podnebnih pasovih.

ZAKLJUČEK

Podnebne spremembe povzročajo razlike v vremenskih pogojih in vzorcih skrajnih vremenskih dogodkov. Učinki podnebnih sprememb na zdravje (vključno s spremembami podnebnih spremenljivk in skrajnimi vremenskimi dogodki) in na nalezljive bolezni, ki se prenašajo na človeka, se kažejo kot vplivi na povzročitelje, prenašalce in prenos bolezni. Nalezljive bolezni so zemljepisno in časovno omejene s podnebnimi spremenljivkami, ki vplivajo tudi na razvoj, preživetje in razmnoževanje povzročiteljev bolezni in njihov medsebojni vpliv s človekom. Spremembe vremenskih razmer zaradi skrajnih vremenskih dogodkov močno vplivajo na številne nalezljive bolezni. Zaradi našega nepopolnega poznavanja nekaterih od teh skrajnih vremenskih dogodkov ni možno natančno napovedati njihovih vzorcev in ocena njihovega vpliva na zdravje ljudi ostaja izziv.

LITERATURA

1. Parry ML, Canziani OF, Palutikof JP, et al., eds. Climate Change 2007: Impacts, adaptation and vulnerability [internet]. Cambridge (UK): Cambridge University Press; c2007 [citirano 2023 Mar 20]. Dosegljivo na: http://www.ipcc.ch/publications_and_data/ar4/wg2/en/contents.html
2. Impacts of Europe's changing climate – 2008 indicator-based assessment. [citirano 2023 Mar 20]. Dosegljivo na: https://www.eea.europa.eu/publications/eea_report_2008_4/pp20-36CC2008L_ch1to4_IntroductoryChapters.pdf/view
3. Watson RT, Team CW, eds. Climate Change 2001: Synthesis report. Cambridge (UK), and New York (USA): Cambridge University Press [citirano 2023 Mar 20]. Dosegljivo na: https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/05/SYR_TAR_full_report.pdf
4. OCHA Services: WMO provisional state of the global climate 2022 [internet]. New York: The Office for the Coordination of Humanitarian Affairs; c2023 [citirano 2023 Mar 22]. Dosegljivo na: <https://reliefweb.int/report/world/wmo-provisional-state-global-climate-2022>
5. Thomson MC, Stanberry LR. Climate change and vectorborne diseases. *N Engl J Med*. 2022; 387 (21): 1969–78.
6. Kovats RS, Menne B, McMichael AJ, et al. Climate change and human health: Impact and adaptation. Geneva: WHO; 2000.
7. Epstein PR. Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes Infect*. 2001; 3 (9): 747–54.
8. Romanello M, McGushin A, Di Napoli C, et al. The 2021 report of the Lancet Countdown on health and climate change: Code red for a healthy future. *Lancet*. 2021; 398 (10311): 1619–62.
9. Mellor PS, Leake CJ. Climatic and geographic influences on arboviral infections and vectors. *Rev Sci Tech*. 2000; 19 (1): 41–54.
10. Tian HY, Bi P, Cazelles B, et al. How environmental conditions impact mosquito ecology and Japanese encephalitis: An eco-epidemiological approach. *Environ Int*. 2015; 79: 17–24.
11. Bunyavanich S, Landrigan CP, McMichael AJ, et al. The impact of climate change on child health. *Ambul Pediatr*. 2003; 3 (1): 44–52.
12. The Interagency Working Group on Climate Change and Health. A human health perspective on climate change: A report outlining the research needs on the human health effects of climate change. Research Triangle Park (NC): National Institute of Environmental Health Sciences; 2010.
13. Obiri-Danso K, Paul N, Jones K. The effects of UVB and temperature on the survival of natural populations and pure cultures of *Campylobacter jejuni*, *Camp. coli*, *Camp. lari* and urease-positive thermophilic campylobacters (UPTC) in surface waters. *J Appl Microbiol*. 2001; 90 (2): 256–67.
14. Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106 (9): 3243–8.
15. Githeko AK, Lindsay SW, Confalonieri UE, et al. Climate change and vector-borne diseases: A regional analysis. *Bull World Health Organ*. 2000;78 (9): 1136–47.
16. Islam MS, Sharker MA, Rheman S, et al. Effects of local climate variability on transmission dynamics of cholera in Matlab, Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009; 103 (11): 1165–70.
17. Chen PS, Tsai FT, Lin CK, et al. Ambient influenza and avian influenza virus during dust storm days and background days. *Environ Health Perspect*. 2010; 118 (9): 1211–6.
18. Rocklöv J, Dubrow R. Climate change: An enduring challenge for vector-borne disease prevention and control. *Nat Immunol*. 2020; 21 (5): 479–83.
19. WHO: Neglected tropical diseases [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 22]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/neglected-tropical-diseases>
20. Harvell CD, Mitchell CE, Ward JR, et al. Climate warming and disease risks for terrestrial and marine biota. *Science*. 2002; 296 (5576): 2158–62.
21. Zhou YB, Zhuang JL, Yang MX, et al. Effects of low temperature on the schistosome-transmitting snail *Oncomelania hupensis* and the implications of global climate change. *Molluscan Res*. 2010; 30: 102–8.
22. Wu X, Lu Y, Zhou S, et al. Impact of climate change on human infectious diseases: Empirical evidence and human adaptation. *Environ Int*. 2016; 86: 14–23.
23. Epstein PR. West Nile virus and the climate. *J Urban Health*. 2001; 78 (2): 367–71.
24. Salvador C, Nieto R, Vicente-Serrano SM, et al. Public health implications of drought in a climate change context: A critical review. *Annu Rev Public Health*. 2023.
25. Liu-Helmerson J, Stenlund H, Wilder-Smith A, et al. Vectorial capacity of *Aedes aegypti*: Effects of temperature and implications for global dengue epidemic potential. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e89783.

26. Kraemer MUG, Reiner RC Jr, Brady OJ, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (5): 854–63.
27. Campbell-Lendrum D, Manga L, Bagayoko M, et al. Climate change and vector-borne diseases: What are the implications for public health research and policy? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370 (1665): 20130552.
28. UNEP: Africa faces sharp rise in climate adaption costs – UNEP [internet]. Nairobi: United Nations environment programme; 2013 [citirano 2023 Mar 22]. Dosegljivo na: <https://news.trust.org/item/20131119134543-8whnr>
29. Bissell RA. Delayed-impact infectious disease after a natural disaster. *J Emerg Med.* 1983; 1 (1): 59–66.
30. Tourapi C, Tsioutsis C. Circular policy: A new approach to vector and vector-borne diseases' management in line with the Global Vector Control Response (2017–2030). *Trop Med Infect Dis.* 2022; 7 (7): 125.

Tadeja Kotar¹

Novosti v potovalni medicini

New Developments in Travel Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novosti pri obravnavi popotnika, potovanje, tropska medicina, potovalna medicina

Pandemija koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) je temeljito pretresla turizem in potovalno medicino. Tudi po ponovni vzpostavitvi potovanj se še kažejo posledice, predvsem pri hitri izgubi spomina popotnikov glede preventivnih ukrepov na potovanju in obotavljanju glede cepljenj. Svetovanje v povezavi s COVID-19 in zahtevami v posameznih državah glede cepljenj in testiranj je postalo pomemben del predpotovalnega posveta. Posebej moramo biti pozorni na ukrepe pri imunsko oslabilih popotnikih, spremljati moramo novosti glede morebitne zaščite z monoklonskimi protitelesi, odvisno od seva koronavirusa hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2, in zaščito pred potovanjem tudi nuditi. Postavlja se vprašanje glede t. i. *stand-by* samozdravljenja popotnika v primeru, da med potovanjem zbolijo za COVID-19, zdravila pa niso dostopna. Tudi na drugih področjih potovalne medicine je nekaj novosti: cepivo proti dengi bo kmalu odobreno za uporabo pri popotnikih, med zdravila za antimalarično profilakso je bilo dodano novo zdravilo, v povezavi s potovalno drisko opažamo širjenje odpornih bakterij itd. Pri svojem delu se srečujemo s popotniki, ki zavračajo cepljenja in antimalarijsko profilakso. Pri delu nam lahko pomaga tudi umetna inteligenca.

ABSTRACT

KEY WORDS: new developments in travelers' health, traveling, tropical medicine, travel medicine

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has substantially affected tourism and travel medicine. We are noting various consequences in post-pandemic times, such as a loss of memory regarding preventive measures, and hesitation in taking up vaccines. Advice regarding COVID-19 vaccination and testing requirements in different countries has become the new reality in travel health clinics. It is important to remember that monoclonal antibodies provide protection against susceptible viral variants, and as such, they should be offered to travelers, particularly those who are immunocompromised. There is a new issue arising in connection with the stand-by treatment for COVID-19 in case a traveler gets sick during travel. Additionally, there are some further novelties in other areas of travel medicine: dengue vaccine is close to being used in travelers, there is another drug for use in malaria prophylaxis, there is a notable rise in antimicrobial resistance in connection with travelers' diarrhea, etc. In our work, we encounter travelers who do not want to accept vaccines or malaria prophylaxis. We can use artificial intelligence to improve our interactions with such.

¹ Doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; tadejakotar@hotmail.com

UVOD

V zadnjem desetletju pred pandemijo koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) so mednarodna potovanja vztrajno naraščala s hitrostjo 4–6 % na leto in dosegla 1,5 milijarde prihodov v letu 2019. V letu 2020 je število mednarodnih prihodov upadlo za 73 % v primerjavi z letom 2019, vendar številke v letu 2022 in 2023 ponovno naraščajo. V Evropi in na Bližnjem vzhodu naj bi predpandemske številke dosegli že v letu 2023 (1).

Leta 2020 je zaradi COVID-19 prišlo do zapiranja držav, ustavitve prometa in s tem nenadne prekinitve potovanj – učinek je bil občuten tudi na področju potovalne medicine. Tudi po ponovni vzpostavitvi potovanj se še kažejo posledice, saj so popotniki pozabili na pomen svetovanja in upoštevanja preventivnih ukrepov na potovanju (2).

COVID-19

Pandemija COVID-19 je (verjetno le začasno) temeljito spremenila področje potovalne medicine, saj so mnoge države uveljavile številne omejitve pri vstopu v državo, zahteve po osamitvi in testiranju pa so marsikoga odvrnile od potovanja še dolgo po tem, ko so se prepovedi potovanj končale. Poleg dosedanjega svetovanja o drugih potovalnih boleznih je svetovanje v zvezi s COVID-19 in zahtevami v posameznih državah glede cepljenj in testiranja postalo pomemben del posveta (2). Poleg razvoja cepiv in zdravil moramo spremljati tudi novosti v razvoju zaščite z monoklonskimi protitelesi, značilnimi za posamezne seve koronavirusa hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), in morebitno zaščito z ustreznimi monoklonskimi protitelesi pred potovanjem tudi nuditi imunsko oslabeledim popotnikom.

Postavlja se vprašanje glede t. i. *stand-by* zdravljenja popotnikov – je popotnikom smiselno dati na pot zdravilo Paxlovid®

(nirmatrelvir-ritonavir) oz. molnupiravir (upoštevajoč kontraindikacije) za samozdravljenje če med potovanjem zbolijo s COVID-19, zdravila pa niso povsod dostopna? Strokovna javnost je glede tega vprašanja razdvojena, saj zdravilo predpišejo zdravniki le ob potrjeni okužbi. Večina zdravnikov v potovalni medicini je naklonjena tovrstni uporabi, vendar pod določenimi pogoji (3):

- Potnik mora imeti s seboj teste za samozdravljenje.
- Potnik mora biti dobro podučen o indikacijah za jemanje in shemah jemanja zdravila ter poznati morebitne stranske učinke.
- Zaželeno je, da ima kontaktne podatke zdravnika, s katerim se lahko poveže v primeru nejasnosti.

MALARIJA

Poleg že uveljavljene kemoprofilakse malarije z zdravili Malarone® (atovakon/progvamil), doksiciklin in Lariam® (meflokin) je bilo v letu 2018 za preprečevanje malarije registrirano še zdravilo tafenokin. Tafenokin je primakinu podobno zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje in zdravljenje malarije. Spada v skupino zdravil 8-aminokinolinov, ki so antimalariki s kinolinskim obročem, substituiranim z aaminsko skupino na mestih 4 ali 8. Preprečijo razgradnjo hemoglobina v gostiteljskih celicah, v skupino poleg tafenokina spadajo še klorokin, primakin itd. Deluje tako, da uničuje parazite malarije v jetrih in v krvi. Tafenokin je učinkovit proti vsem vrstam *Plasmodium* spp. in vsem razvojnim stopnjam, vključno z jetrnimi oblikami oz. hipnozoiti. Dolg razpolovni čas, približno dva tedna, omogoča manj odmerkov kot primakin. Zaščita je podobna kot pri meflokinu (4–6).

Ameriška agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) je zdravilo odobrila v letu 2018 za osebe, starejše od vključno 18 let, kot profilakso in za odstranitev hipnozoitov pri osebah,

starejših od vključno 16 let (6). Shema jemanja profilakse je 200 mg dnevno (dve 100 mg tableti) tri dni in nato enkrat tedensko. Zdravilo začnemo jemati tri dni pred prihodom v endemsko področje malarije enkrat dnevno (t. i. polnitveni odmerek), nato sledi jemanje enkrat tedensko med zadrževanjem v endemskem področju malarije in še enkratni odmerek v tednu po odhodu z endemskega področja malarije. Trajanje profilakse je omejeno na šest mesecev. Zdravilo vzamemo s hrano. Glavni stranski učinki so slabost, bruhanje, glavobol in omotica (5). Zdravilo lahko povzroči, podobno kot primakin, hudo hemolitično anemijo pri osebah s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, zato je pred jemanjem treba s testom izključiti pomanjkanje. Zdravilo je kontraindicirano v nosečnosti in med dojenjem, odsvetujemo ga tudi pri bolnikih z anamnezo psihiatričnih obolenj (7).

POTOVALNA DRISKA

V zadnjih letih zaznavamo porast potovalnih drisk, pri katerih dokažemo okužbo z več patogeni. Postavlja se vprašanje, ali razlog morda leži v izboljšani diagnostiki in posledično pogosteje odkrijemo zgolj kolonizacijo z nekaterimi patogeni. Zadnje raziskave kažejo, da je v kar 41,2 % potovalnih drisk dokazanih več mikroorganizmov hkrati. Raziskave, ki so vključevale asimptomatsko kontrolno skupino, so pokazale dokazan mikroorganizem oz. morebiten patogen pri 44 % asimptomatskih oseb. To kaže na pomen razumevanja patogenosti določenih mikroorganizmov, časa izločanja in previdnosti pri razlagi izvidov (8–11).

Povečana občutljivost molekularnih metod, npr. verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), in njihova zmožnost zaznave večjega števila patogenov v primerjavi z gojenjem kultur in mikroskopiranjem vpliva tudi na podatke epidemioloških trendov. Zaznavamo

vedno več virusov, predvsem norovirusov. Porast virusov kot povzročiteljev potovalne driske sovpada z uporabo molekularnih metod pri diagnostiki potovalne driske (8–11).

Odpornost bakterijskih povzročiteljev črevesnih okužb na kinolone narašča predvsem v Jugovzhodni Aziji. Poleg tega se pojavlja tudi odpornost *Campylobacter* spp. in *Shigella* spp. na azitromicin, kar je zaskrbljujoče, saj so makrolidi zdravila izbora za zdravljenje potovalne driske, pridobljene v Jugovzhodni Aziji (12–14). Iz Pakistana poročajo o zelo odpornih oblikah bakterije *Salmonella typhi* (15).

Antibiotiki, ki se ne absorbirajo in ki bi lahko predstavljali alternativo sedanjemu zdravljenju potovalne driske, niso priporočljivi za zdravljenje driske, ki jo spremlja vročina, krvave driske oz. za uporabo v področjih, kjer so pogosti invazivni povzročitelji driske. Poleg rifaksimina je na trgu še rifamicin SV MMX (Relafalk®), ki se ne absorbira v črevesju in je registriran za zdravljenje potovalne driske.

Številne raziskave na področju mikrobioma in potovalne driske so pokazale neugoden učinek antibiotikov pri neustrezni rabi za preprečevanje oz. zdravljenje potovalne driske. Zato se priporoča samozdravljenje v enkratnem odmerku in zadržanost pri preventivnem jemanju antibiotikov.

Prevalenca enterobakterij, ki tvorijo encime β -laktamaze razširjenega spektra (angl. *extended-spectrum β -lactamases*, ESBL), in kolonizacija s temi bakterijami pri popotnikih naraščata. Prevalenca pridobljene kolonizacije med potovanjem je po podatkih različnih raziskav 23–28 %. Najvišja je pri popotnikih, ki so potovali po Afriki ter Aziji (16–19).

Pri popotnikih nemalokrat vidimo zdravstvene težave tudi po potovalni driski. O posledicah potovalne driske po okužbi potekajo številne raziskave, predvsem v povezavi z reaktivnim artritisom in sindromom razdražljivega črevesja (20).

POLIOMIELITIS

Poliomiелitis je visoko nalezljiva bolezen, ki jo povzroča poliovirus in je do uvedbe cepiva veljala za bolezen majhnih otrok (otročka paraliza), sedaj pa prizadene vse starostne skupine. Divji sev poliomiелitisa 1 je običajno povzročal globalne izbruhe, medtem ko sta bila tipa 2 in 3 povezana z zemljepisno omejenimi izbruhi (21).

Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) je leta 1988 pričela s pobudo izkoreninjenja otroške paralize do leta 2000. Do leta 2012 se je zmanjšalo število primerov za 99 %. Trenutno je cilj izkoreninjenja poliomiелitisa prestavljen na leto 2026 (22).

Uporaba oralnega poliovirusnega cepiva lahko povzroči s cepivom povezan paralični poliomiелitis. V populaciji z nizko imunostjo proti poliovirusu lahko cepilni živi virus mutira in v črevesju oseb z okvarjenim imunskim odzivom pride do povečanja virulence virusa. Kroženje takega cepilnega seva poliovirusa lahko okuži neimune posameznike in vodi v nevroinvazivno bolezen in paralizo. WHO je zato priporočil ukinitvev uporabe oralnega poliovirusnega cepiva (21, 23, 24).

Razlog za neuspeh izkoreninjenja je pomanjkljiva popolna precepljenost iz številnih razlogov, kot so zavračanje cepljenj, slaba precepljenost zaradi pandemije COVID-19, ponoven pojav cepilnih sevov, prekinitev akcij za izkoreninjenje poliomiелitisa itd. Zaradi večkratnih dogodkov uvoza divjega poliovirusa tipa 1 iz endemičnih v neendemične države (v ZDA (New York) leta 2022, Izrael leta 2022 in Veliko Britanijo leta 2022) je poliomiелitis prepoznan kot javnozdravstvena urgencia. Skladno z dogodki je za potnike v države, kjer se pojavlja poliomiелitis, poleg popolnega cepljenja priporočen še poživitveni odmerek enkrat v življenju (21–27).

CEPIVA

Cepivo proti dengi

Ena od glavnih težav pri razvoju cepiva proti dengi je obstoj štirih različnih sevov virusa denge, vsak ima drugačne lastnosti. Cepivo bi moralo biti učinkovito proti vsem štirim sevom virusa denge, kar predstavlja izziv za raziskovalce. Ena od težav je, da lahko nekatera cepiva sprožijo hujšo obliko bolezni pri ljudeh, ki so že bili okuženi z enim sevom virusa denge. Trenutno sta na voljo dve cepivi proti dengi, ki sta bili odobreni za uporabo v državah, kjer je le-ta endemična. Cepivo Dengvaxia® je namenjeno le osebam, ki so imele predhodno potrjeno okužbo. Evropska komisija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) je konec leta 2022 odobrila štiri-valentno živo oslABLJENO cepivo za uporabo tudi pri osebah, ki še niso prebolele okužbe, in bi lahko dobilo svoje mesto v potovalni medicini za zaščito potnikov pred to boleznijo. Za zdaj jasnih navodil za uporabo cepiva proti dengi v potovalni medicini še ni (28).

Cepivo proti malariji

Cepivo proti malariji Mosquirix® oz. RTS,S (angl. *repeat epitope, T-cell epitope, viral surface antigen, mixed with additional hepatitis B surface antigen*)/AS01 (angl. *adjuvant S01*) je bilo odobreno s strani EMA leta 2015 kot podpora afriškim državam v postopkih odobritve cepiva. Gre za prvo odobreno cepivo proti parazitski bolezni. Cepivo je namenjeno otrokom, ki živijo na endemskih področjih malarije, ki jo povzroča *Plasmodium falciparum*. Sledila so cepljenja otrok v različnih državah, za ugotovitev dobrobiti cepiva pri zmanjševanju obolevnosti in težkih oblik malarije. 6. 10. 2021 je WHO priporočil široko uporabo cepiva RTS,S/AS01 pri otrocih v podsaharski Afriki, kjer malarija predstavlja največje breme. Cepivo ima še veliko pomanjkljivosti, predvsem z učinkovitostjo, vendar vseeno predstavlja pomemben napredek v boju z malarijo na

endemskih področjih. Cepiva proti malariji za popotnike še ni – ostaja kemoprofilaksa (29).

TELEMEDICINA

Telemedicina postaja vse bolj priljubljena tudi v potovalni medicini, saj omogoča potnikom, da se posvetujejo z zdravnikom specialistom na daljavo pred in med svojim potovanjem. Več kot 50 % mednarodnih potnikov med potovanjem razvije zdravstvene težave in 55 % izmed njih poišče zdravstveno pomoč v tujini. Rodriguez Valero in sodelavci so ocenjevali uporabnost telefonske aplikacije. Ugotovili so, da je 59 od 449 (13 %) uporabnikov prek aplikacije poiskalo medicinski posvet (30):

- 25,7 % zaradi potovalne driske,
- 19,7 % zaradi kožnih sprememb in
- 12,1 % zaradi vročine.

Izmed oseb, ki so iskale pomoč prek aplikacije, jih 90 % ni bilo treba napotiti k zdravniku. Predpisali so jim simptomatsko zdravljenje, ki je zadostovalo za umiritev simptomov (30). Telemedicina bo verjetno postala standardna praksa v potovalni medicini v prihodnosti, predvsem pri daljših in odročnih potovanjih.

UMETNA INTELIGENCA, DRUŽBENA OMREŽJA IN PODATKOVNO RUDARJENJE

Umetna inteligenca (angl. *artificial intelligence*, AI) je na področju potovalne medicine izjemno uporabna. Uporaba naprednih tehnologij nam lahko pomaga z izjemno hitrim dostopom do najnovejših informacij in s tem pomaga zagotoviti najboljše možno oskrbo svojim bolnikom. Temeljito se moramo zavedati vseh pasti in slabosti oz. nevarnosti njihove uporabe.

Uporaba družbenih omrežij in podatkovno rudarjenje (angl. *data mining*) lahko v potovalni medicini pomagata pri analizi in preprečevanju nevarnosti, povezanih s potovanji, razumevanju vzrokov za neupoštevanje priporočil ter pri izboljšanju

zdravstvene oskrbe popotnikov. Ena od možnosti uporabe družbenih omrežij v potovalni medicini je spremljanje trendov obolevnosti med popotniki v različnih predelih sveta in ob različnih načinih potovanja. Podatki nam pomagajo tudi pri določitvi tveganj za posameznika z določenim načinom potovanja in v določenih predelih sveta ter predvsem razumevanje razlogov za nesodelovanje pri upoštevanju priporočil glede cepljenja, uporabe antimalarikov in splošnih priporočil (31–36).

Nasprotovanje cepljenju je v zadnjih letih v porastu, v času pandemije COVID-19 pa je dobilo še dodaten zagon. Temelj preprečevanja bolezni pri popotniku so cepljenja – tako rutinska kot priporočena. Kljub dobro dokumentirani dobroti cepljenja pa še vedno velik delež ljudi cepljenje zavrača. Cepljenje ne ščiti samo popotnika, ampak preprečuje tudi vnos nekaterih bolezni. Uporaba AI in raziskovanje spleta nam pomagata pri prepoznavi napačnih informacij in alternativnih dejstev, ki so jim izpostavljeni popotniki ob iskanju zdravstvenih informacij na spletu (33, 34). S poznavanjem tega vzporednega vesolja resnice lahko lažje svetujemo in podučimo popotnike o pomenu upoštevanja zdravstvenih nasvetov na potovanju. AI nam pomaga tudi v boju proti napačnim informacijam o cepivih, ki se širijo po družbenih omrežjih in drugih kanalih sporazumevanja (31–36).

ZAKLJUČKI

Kljub vsem napredkom v medicini v zadnjih dveh desetletjih in uporabi AI je predvidevanje dogodkov na področju javnega zdravja v različnih predelih sveta in s tem tudi potovalne medicine slabo. V času pandemije COVID-19 se na področju potovalne medicine soočamo z nekoliko spremenjenimi popotniki in mnogimi neznankami na ciljnih potovanjih. Ob svetovanju moramo nujno svetovati tudi glede preprečevanja okužbe s SARS-CoV-2, predvsem osebam z imunsko pomanjkljivostjo

in drugim osebam z dejavniki tveganja. Številni popotniki poiščejo zdravstveni nasvet pred potovanjem na internetu in družbenih

omrežjih. Potrebujemo najnovejše informacije in znanje, da lahko zagotovimo najboljšo možno oskrbo svojim bolnikom.

LITERATURA

1. UNWTO: World Tourism Barometer 2022 [internet]. Madrid: World Tourism Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.unwto.org/news/tourism-grows-4-in-2021-but-remains-far-below-pre-pandemic-levels>
2. Bauer IL. COVID-19: How can travel medicine benefit from tourism's focus on people during a pandemic? *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2022; 8 (1): 26.
3. Chen LH, Connor BA. Is standby therapy for covid-19 a practical option for travellers? *J Travel Med*. 2022; 29 (8): taac111.
4. Dow GS, Liu J, Lin G, et al. Summary of anti-malarial prophylactic efficacy of tafenoquine from three placebo-controlled studies of residents of malaria-endemic countries. *Malar J*. 2015; 14: 473.
5. Baird JK. Tafenoquine for travelers' malaria: Evidence, rationale and recommendations. *J Travel Med*. 2018; 25 (1): tay110.
6. Freedman DO. Tafenoquine: Integrating a new drug for malaria prophylaxis into travel medicine practice. *J Travel Med*. 2019; 26 (4): tay140.
7. Haston JC, Hwang J, Tan KR. Guidance for using tafenoquine for prevention and antirelapse therapy for malaria – United States, 2019. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68 (46): 1062–8.
8. Pouletty M, De Pontual L, Lopez M, et al. Multiplex PCR reveals a high prevalence of multiple pathogens in traveller's diarrhoea in children. *Arch Dis Child*. 2019; 104 (2): 141–6.
9. Brehm TT, Lütgehetmann M, Tannich E, et al. Risk factors for different intestinal pathogens among patients with traveler's diarrhea: A retrospective analysis at a German travel clinic (2009–2017). *Travel Med Infect Dis*. 2020; 37: 101706.
10. Schaumburg F, Correa-Martinez CL, Niemann S, et al. Aetiology of traveller's diarrhea: A nested case-control study. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 37: 101696.
11. Kutsuna S, Hayakawa K, Mezaki K, et al. Spectrum of enteropathogens in cases of traveler's diarrhea that were detected using the FilmArray GI panel: New epidemiology in Japan. *J Infect Chemother*. 2021; 27 (1): 49–54.
12. Tribble DR. Resistant pathogens as causes of traveller's diarrhea globally and impact(s) on treatment failure and recommendations. *J Travel Med*. 2017; 24 (Suppl 1): S6–12.
13. Ashbaugh HR, Early JM, Johnson ME, et al. A multisite network assessment of the epidemiology and etiology of acquired diarrhea among U.S. military and western travelers (global travelers' diarrhea study): A principal role of norovirus among travelers with gastrointestinal illness. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103 (5): 1855–63.
14. Murphy H, Bodhidatta L, Sornsakrin S, et al. Traveler's diarrhea in Nepal – Changes in etiology and antimicrobial resistance. *J Travel Med*. 2019; 26 (8): taz054.
15. Posen HJ, Wong W, Farrar DS, et al. Travel-associated extensively drug-resistant typhoid fever: A case series to inform management in non-endemic regions. *J Travel Med*. 2023; 30 (1): taac086.
16. Meurs L, Lempp FS, Lippmann N, et al. Intestinal colonization with extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-PE) during long distance travel: A cohort study in a German travel clinic (2016–2017). *Travel Med Infect Dis*. 2020; 33: 101521.
17. Tham J, Odenholt I, Walder M, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42 (4): 275–80.
18. Ljungquist O, Camporeale A, Nematzadeh S, et al. A cross-sectional cohort study of extended-spectrum- β -lactamase-producing enterobacterales in patients with traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (12): e01585–20.

19. Worby CJ, Earl AM, Turbett SE, et al. Acquisition and longterm carriage of multidrug-resistant organisms in US international travelers. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7 (12): ofaa543.
20. Adler AV, Ciccotti HR, Trivitt SJH BS, et al. What's new in travellers' diarrhoea: Updates on epidemiology, diagnostics, treatment and long-term consequences. *J Travel Med.* 2022; 29 (1): taab099.
21. Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Almoallem SAS, et al. Worldwide poliomyelitis outbreaks: Should mass gathering organizers be concerned? *J Travel Med.* 2022; 30 (1): taac128.
22. WHO: Statement of the thirty-first Polio IHR Emergency Committee [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na <https://www.who.int/news/item/11-03-2022-statement-of-the-thirty-first-polio-ihr-emergency-committee>
23. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: A review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis.* 2014; 210 (Suppl 1): S380–9.
24. Snider CJ, Boualam L, Tallis G, et al. Concurrent outbreaks of circulating vaccine-derived poliovirus types 1 and 2 affecting the Republic of the Philippines and Malaysia, 2019–2021. *Vaccine.* 2022; 41 (Suppl 1): A58–69.
25. Wilder-Smith A, Osman S. Public health emergencies of international concern: A historic overview. *J Travel Med.* 2020; 27 (8): taac227.
26. Link-Gelles R, Lutterloh E, Schnabel Ruppert P, et al. Public health response to a case of paralytic poliomyelitis in an unvaccinated person and detection of poliovirus in wastewater – New York, June – August 2022. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 22 (10): 2470–4.
27. Ledford H. Spate of polio outbreaks worldwide puts scientists on alert. *Nature.* 2022; 609 (7925): 20–1.
28. EMA: Qdenga [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c2023 [citirano 2023 Mar 8]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/qdenga-epar-medicine-overview_en.pdf
29. Editorial. Malaria vaccine approval: A step change for global health. *Lancet.* 2021; 398 (10309): 1381.
30. Rodriguez-Valero IN, Ledesma Carbayo MJ, Camprubí-Ferrer D, et al. Telemedicine for international travellers through a smartphone-based monitoring platform (Trip Doctor®). *Travel Med Infect Dis.* 2022; 49: 102356.
31. Gautret P, Botelho-Nevers E, Brouqui P, et al. The spread of vaccine-preventable diseases by international travellers: A public-health concern. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl 5): 77–84.
32. Lammert SM, Rao SR, Jentes ES, et al. Refusal of recommended travel-related vaccines among US international travellers in global TravEpiNet. *J Travel Med.* 2016; 24 (1): taw075.
33. Correia RB, Wood IB, Bollen J, et al. Mining social media data for biomedical signals and health-related behavior. *Annu Rev Biomed Data Sci.* 2020; 3: 433–58.
34. Bravo C, Bosch Castells V, Zietek-Gutsch S, et al. Using social media listening and data mining to understand travellers' perspectives on travel disease risks and vaccine-related attitudes and behaviours. *J Travel Med.* 2022; 29 (2): taac009.
35. Renshaw A, Lai I. Addressing health communication in the era of alternative truths: The view from medical assistance. *J Travel Med.* 2022; 29 (2): taab179.
36. Flaherty GT, Piyaphanee W. Predicting the natural history of artificial intelligence in travel medicine. *J Travel Med.* 2023; 30 (1): taac113.

Zoran Simonović¹

Cepjenja in kemoprofilaksa v potovalni medicini

Vaccinations and Chemoprophylaxis in Travel Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mednarodni potniki, cepljenje v potovalni medicini, priporočena cepljenja, obvezna cepljenja, kemoprofilaksa malarije

Specifična zaščita zdravja potnikov pred potovanjem obsega izvedbo določenih preventivnih cepljenj in kemoprofilakso. Pred izvedbo cepljenj in predpisom kemoprofilakse je potrebna obravnava posameznega potnika z oceno tveganja za okužbo s posamičnim povzročiteljem nalezljive bolezni na potovanju in oceno tveganja za pojav drugih bolezni, ki jih lahko preprečimo s preventivnim jemanjem zdravil. Ocena tveganja temelji na tveganju za okužbo in pojav bolezni na cilju potovanja ter značilnostih potnika in potovanja. Pri nasvetu o izvedbi cepljenj je treba upoštevati tudi morebitne zahteve posameznih držav o obveznih cepljenjih ob vstopu. Pri odločitvi za jemanje antimalarikov in določitvi najprimernejšega zdravila za preprečevanje malarije je treba poznati tveganje za malarijo pri posameznem potniku glede na cilj potovanja ter omejitve jemanja antimalarikov zaradi odpornosti povzročiteljev in/ali značilnosti potnika. V prispevku predstavljamo aktualna priporočila za cepljenja in kemoprofilakso v potovalni medicini.

ABSTRACT

KEY WORDS: international travelers, vaccinations in travel medicine, recommended vaccinations, mandatory vaccinations, malaria chemoprophylaxis

Specific preventive measures to protect travelers' health during their travel include certain vaccinations and chemoprophylaxis. An individual approach is necessary for assessing the risk of infection before advising vaccinations or prescribing chemoprophylaxis, as well as for assessing the risk of other diseases, which can be prevented by prescribing medications. Both types of risk assessments should be based on travel destination, type of travel and individual traveler characteristics. Entry requirements of each individual country should be considered when advising vaccinations. Prescribing the most appropriate chemoprophylactic antimalarial drug depends on the type of malaria risk at the travel destination, the drug resistance of the malaria parasite and traveler characteristics. In this article, we present the latest, up-to-date recommendations for vaccinations and malaria chemoprophylaxis in travel medicine.

¹ Zoran Simonović, dr. med., Območna enota Maribor, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Prvomajska ulica 1, 2000 Maribor; zoran.simonovic@nijz.si

UVOD

Na potovanju smo izpostavljeni drugačnim dejavnikom tveganja za zdravje kot v domačem okolju. Le-te v največji meri opredeljujejo cilj potovanja, način in oblika potovanja ter značilnosti potnika (1). S pravočasno izvedbo cepljenj lahko zaščitimo zdravje potnika na potovanju, nekatera zdravstvena tveganja pa je možno omejiti tudi z izvajanjem drugih preventivnih ukrepov pred in med potovanjem ter po njem (izogibanje izpostavljenosti okužbam, uporaba zaščitne opreme in pripomočkov, zaščita z zdravili (kemoprofilaksa)). Med najpomembnejše ukrepe za zmanjšanje tveganja za zdravje potnikov uvrščamo izvedbo preventivnih cepljenj in zaščito pred malarijo in nekaterimi drugimi boleznimi potnikov s preventivnim jemanjem zdravil, npr. kemoprofilaksa malarije, kemoprofilaksa višinske bolezni.

Pred izvedbo cepljenj in predpisom kemoprofilakse je potrebna ambulantna obravnava potnika z oceno njegovega tveganja za izpostavljenost okužbam in boleznim na potovanju ter svetovanjem o možnostih zaščite. Na tveganje za pojav nalezljivih bolezni ter drugih zdravstvenih težav vplivajo cilj potovanja, trajanje potovanja, epidemiološke značilnosti posameznih nalezljivih bolezni, način in oblika potovanja, predvidene dejavnosti na poti, značilnosti potnika in njegovo splošno zdravstveno stanje. Pri svetovanju glede priporočljivih cepljenj je treba upoštevati še zahteve mednarodnega zdravstvenega pravilnika (International Health Regulations, IHR) in posebne vstopne zahteve posameznih držav (2).

Za pravočasno izvedbo cepljenj svetujemo potnikom obisk v ambulanti za potovalno medicino vsaj od štiri do osem tednov pred potovanjem, vendar sta tudi pri potnikih, ki odpotujejo v krajšem časovnem obdobju, obisk ambulate in izvedba določenih cepljenj smiselna. Cepljenja v potovalni medicini lahko delimo na rutinska,

priporočena in obvezna cepljenja. Strokovnjaki potovalne medicine so že pred leti predstavili strokovne smernice za cepljenje potnikov ter smernice za kemoprofilakso malarije (3, 4). Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) obstoječe smernice za zaščito zdravja potnikov s cepljenjem in preprečevanjem malarije redno posodablja in objavlja na svojih spletnih straneh (5, 6).

CEPLJENJE

Rutinska cepljenja

Za vsakega potnika je pomembno, da ima opravljena cepljenja, ki sicer spadajo med rutinska cepljenja rednih nacionalnih cepilnih programov. V slovenski program rednih cepljenj predšolskih in šolskih otrok sodijo cepljenja proti tetanusu, davici, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, okužbam s hemofilusom influence tipa B, ošpicam, mumpsu, rdečkam, okužbam z virusom hepatitisa B, okužbam s humanim papiloma virusom (HPV), proti klopnemu meningoencefalitisu (KME), gripi in pnevmokoknim okužbam. V program cepljenja za odrasle spadajo redna pozitivitvena cepljenja proti tetanusu in davici (na vsakih 10 let), cepljenje proti pnevmokoknim okužbam (za starejše od 65 let in kronične bolnike) ter redna letna cepljenja proti gripi (7). Obravnava potnika pred potovanjem predstavlja priložnost za preverbo cepilnega statusa potnika ter izvedbo manjkajočih cepljenj.

Priporočena cepljenja

Med priporočena cepljenja spadajo tista, ki nudijo zaščito pred boleznimi, ki se endemično pojavljajo na cilju potovanja. V prvi vrsti so namenjena zaščiti posameznega potnika, lahko pa prispevajo tudi k omejevanju njihovega širjenja med državami. Najpogosteje se potnikom priporočajo cepljenja proti okužbi z virusom hepatitisa A, rumeni mrzlici, trebušnemu tifusu, meningokoknemu meningitisu, steklini, otroški paralizi, japonskemu encefalitisu,

KME in koleri. Med cepljenja, ki bi jih lahko uvrstili med priporočena za potnike, bo verjetno kmalu sodilo tudi cepljenje proti vročici denga.

Obvezna cepljenja

Nekatere države od posameznih potnikov zahtevajo ob vstopu dokazilo o opravljenih določenih cepljenjih. Med slednja spadajo cepljenje proti rumeni mrzlici, meningokoknemu meningitisu, otroški paralizi ter koronavirusni bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19).

Cepljenje proti rumeni mrzlici spada po IHR med cepljenja, ki jih države lahko zahtevajo od potnikov ob vstopu na svoje ozemlje (8). Nekatere države zahtevajo dokazilo o opravljenem cepljenju od vseh potnikov, nekatere pa le od tistih, ki prihajajo iz endemskih držav za rumeno mrzlico, tudi če so bili potniki v endemski državi le v tranzitu na mednarodnem letališču več kot 12 ur. Za cepljenje proti meningokoknemu meningitisu sta na voljo štiri-valentno polisaharidno ali konjugirano ACWY-cepivo. Cepivo ACWY vsebuje polisaharide meningokokaskupine A, skupine C, skupine W-135 in skupine Y. Obvezno je za romarje, ki obišejo Meko in Medino v Savdski Arabiji, ter za gostujoče delavce v času romanja. Nekatere države, npr. Savdska Arabija, Indija in Brunej, zahtevajo od potnikov, prihajajočih iz držav s pojavnostjo divjega tipa virusa otroške paralize, dokazilo o cepljenju proti tej bolezni (9).

Ob pojavu pandemije COVID-19 in dosegljivosti cepiv proti tej bolezni je večina držav od potnikov pri vstopu zahtevala dokazilo o opravljenem cepljenju proti COVID-19. Nekatere države takšno dokazilo še vedno zahtevajo (10).

Podrobnejši opis posameznih priporočenih in obveznih cepljenj Cepljenje proti hepatitisu A

Čeprav tveganje za okužbo z virusom hepatitisa A pri potovanjih v endemske države

postopoma upada, cepljenje proti hepatitisu A priporočamo vsem potnikom, ki potujejo v države s srednjim ali visokim tveganjem za okužbo; okužba z virusom hepatitisa A namreč ni povezana z določenim namenom in trajanjem potovanja, vrsto namestitve ter načinom preskrbe s hrano. Cepljenje proti hepatitisu A tako svetujemo vsem potnikom, ki potujejo v Afriko, Srednjo in Južno Ameriko, Azijo z izjemo Japonske, Južne Koreje in Singapurja, Oceanijo z izjemo Avstralije in Nove Zelandije ter še vedno za nekatere države Vzhodne in Južne Evrope (Rusijo, Belorusijo, Ukrajino, Moldavijo, Romunijo, Bolgarijo, Bosno in Hercegovino, Srbijo, Črno Goro, Makedonijo, Kosovo, Albanijo in Turčijo), kjer je tveganje za okužbo večje kot doma (11). Zaradi občasnega pojavljanja hepatitisa A v razvitih zahodnih državah med določenimi populacijami ter večinske dovezetnosti slovenskih potnikov za okužbo svetujemo izvedbo cepljenja tudi potnikom s povečanim tveganjem za okužbo, npr. moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi, in uživalcem intravenskih drog, četudi potujejo na cilje z nižjim pojavljanjem bolezni (12).

Cepljenje z inaktiviranim cepivom proti hepatitisu A sestoji iz dveh odmerkov cepiva z razmikom 6–12 mesecev. Zaščita se sicer razvije že po prvem odmerku in traja tudi več kot deset let (13). Po dveh prejetih odmerkih, četudi je med njima večji razmik od priporočenega, nadaljnja poživitvena cepljenja niso predvidena. Cepivo proti hepatitisu A je indicirano za cepljenje oseb, starejših od enega leta. V uporabi so tudi kombinirana cepiva proti hepatitisu A in B. Osnovno cepljenje sestoji iz treh odmerkov cepiva po shemi 0, 1, 6 mesecev, zaščita se običajno pojavi po drugem odmerku. Pri uporabi kombiniranega cepiva je možna izvedba hitre sheme cepljenja po shemi 0, 7, 21, 365 dni. Pred potovanjem je treba vnesti prve tri odmerke. Dodatni poživitveni odmerki tudi pri uporabi kombiniranega cepiva niso predvideni (13).

Cepljenje proti rumeni mrzlici

Rumena mrzlica se pojavlja v tropskih predelih Afrike in Južne Amerike. Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) redno ocenjuje tveganje za prenos okužbe v posameznih državah in tudi spremlja zahteve posameznih držav glede cepljenja proti rumeni mrzlici ob vstopu v državo (14). V zadnjih letih se območja pojavljanja rumene mrzlice spreminjajo, npr. širjenje endemskega območja v Braziliji (15). Tveganje je odvisno tudi od sezone dejavnosti komarjev, ki prenašajo povzročitelja bolezni. Povečano tveganje v Zahodni Afriki je proti koncu deževnega obdobja in v začetku sušnega obdobja (julij-oktober), v Južni Ameriki pa med deževnim obdobjem (januar-maj) (16).

Cepivo proti rumeni mrzlici vsebuje žive, oslABLJENE viruse, zato je treba cepljenje z drugimi živimi cepivi opraviti sočasno ali s presledkom najmanj štirih tednov (17). Pri odločanju o izvedbi cepljenja proti rumeni mrzlici mora zdravnik oceniti tveganje za okužbo pri potniku, poznati zahteve za vstop v posamezno državo ter oceniti možnost pojava resnih neželenih učinkov po cepljenju, za kar je nujno dobro poznavanje kontraindikacij in previdnosti pri izvedbi cepljenja. Cepljenje proti rumeni mrzlici se mora zabeležiti v mednarodni certifikat o opravljenem cepljenju oz. rumeno knjižico, ki prične veljati deset dni po opravljenem cepljenju in velja doživljenjsko (18). Vse države podpisnice IHR morajo doživljenjsko veljavnost certifikata upoštevati od julija 2016 (19). Ob ugotovljenih kontraindikacijah za izvedbo cepljenja se potniku lahko izda zdravniško potrdilo za opustitev cepljenja (20). Pri večini potnikov en odmerek cepiva nudi doživljenjsko zaščito. Nekateri nadzorni organi sicer predlagajo razmislek o morebitnem poživitevem odmerku pri osebah z okrnjenim imunskim sistemom, če je od zadnjega cepljenja minilo več kot deset let in če njihovo osnovno zdravstveno stanje omogoča cepljenje s tem cepivom.

Takšno priporočilo velja predvsem, če je bila oseba cepljena v otroštvu (v starosti manj kot dve leti), med nosečnostjo, pred presaditvijo kostnega mozga, oz. pri osebah, ki so okužene s HIV ali imajo oslABLJEN imunski sistem zaradi drugih vzrokov (21).

Cepljenje proti trebušnemu tifusu

Cepljenje proti trebušnemu tifusu se priporoča potnikom, ki potujejo na območja visokega tveganja za okužbo, ter potnikom, ki potujejo na območja srednje visokega tveganja, a bodo zaradi načina potovanja bolj izpostavljeni okužbi (sobivanje z domačini). Največje tveganje za okužbo potnikov predstavljajo območja Južne in Jugovzhodne Azije ter podsaharske Afrike, bolezen je zelo pogosta tudi na nekaterih pacifiških otokih (22). Nekoliko manjše tveganje predstavljajo države Bližnjega vzhoda, osrednje Azije, severne Afrike, Srednje Amerike in amazonskega dela Južne Amerike (23).

Za cepljenje proti trebušnemu tifusu obstaja v Sloveniji le inaktivirano polisaharidno cepivo. Cepivo je namenjeno zaščiti oseb, starejših od dveh let. Cepljenje se opravi z enim odmerkom cepiva. Poživitevno cepljenje se opravi ob ponovni izpostavljenosti, če so od zadnjega cepljenja pretekla več kot tri leta. Obstajajo tudi konjugirana cepiva in živa oslABLJENA cepiva proti tifusu (22).

Kljub temu da je zaščitna učinkovitost obstoječih cepiv proti tifusu relativno nizka, in sicer le okoli 70 %, ter z leti po cepljenju zaščita hitro upada, je izvedba cepljenja za potnike, ki potujejo na endemična območja, smotrna, saj je cepljenje varno in smiselno tudi z vidika naraščajoče odpornosti povzročitelja na protimikrobna sredstva (24).

Cepljenje proti meningokoknemu meningitisu

Cepljenje proti meningokoknemu meningitisu priporočamo vsem potnikom, ki potujejo na območje držav podsaharskega

meningitičnega pasu, še posebej tistim, ki tja potujejo v času povečanega pojavljanja epidemij meningokoknega meningitisa v sušnem obdobju, ki običajno traja od decembra do junija, ter tistim, ki potujejo v te dežele za daljše obdobje in bodo v tesnem stiku s tamkajšnjim prebivalstvom (25).

Za cepljenje potnikov proti meningokoknemu meningitisu uporabljamo štiri-valentno konjugirano cepivo, ki vsebuje antigene meningokokov seroloških skupin A, C, W in Y. Cepljenje se opravi z enim odmerkom cepiva, najbolje vsaj dva tedna pred potovanjem.

Cepljenje proti otroški paralizi

WHO od držav, kjer se pojavljajo divji tip poliovirusa 1 (angl. *wild poliovirus type 1*, WPV1) ali cepilni sevi krožečega, iz cepiva pridobljenega poliovirusa tipa 1 (angl. *circulating vaccine-derived poliovirus type 1*, cVDPV1), ali krožečega, iz cepiva pridobljenega poliovirusa tipa 3 (angl. *circulating vaccine-derived poliovirus type 3*, cVDPV3), zahteva, da so njihovi prebivalci in dolgotrajni potniki, ki se tam zadržujejo več kot štiri tedne, ob odhodu iz države cepljeni proti tej bolezni v obdobju enega leta pred odhodom (26). NIJZ spremlja spremembe in pripravlja priporočila za potnike, ki potujejo v države, kjer se pojavlja otroška paraliza (27). Trenutno potnikom, ki potujejo v Afganistan, Pakistan, Malavi, Mozambik, Madagaskar in Demokratično republiko Kongo za več kot štiri tedne in manj kot eno leto, priporočamo pred potovanjem cepljenje z enim poživitvenim odmerkom, ki zadostuje za večino potnikov, saj so cepljenje proti otroški paralizi z vsaj tremi odmerki cepiva že opravili v sklopu rutinskega programa cepljenja (27).

Cepljenje proti steklini

Steklina je prisotna v več kot 150 državah sveta. Za veliko večino prenosov okužbe na ljudi so odgovorni ugrizi steklih psov (28). Če je oseba izpostavljena virusu stekline,

mora čim hitreje prejeti zaščito s cepljenjem, ki sestoji iz štirih odmerkov cepiva v določenih razmikih, in vnosom specifičnih imunoglobulinov (29).

Prednost cepljenja proti steklini pred izpostavljenostjo bolezni, ki ga svetujemo nekaterim potnikom, je, da oseba po izpostavljenosti virusu prejme le dva odmerka cepiva za cepljenje po izpostavljenosti bolezni z razmikom treh dni, ob tem pa ne potrebuje zaščite z značilnimi imunoglobulini, ki so zlasti v manj razvitih državah tako logistično kot cenovno težko dostopni.

Cepljenje proti steklini priporočamo potnikom, ki potujejo v predele sveta, kjer je tveganje za steklino visoko ali srednje visoko in bodo verjetno prihajali v stik z domačimi ali divjimi živalmi, zaradi načina potovanja pa bodo imeli manjše možnosti za pravočasno in popolno zaščito po izpostavljenosti bolezni. Primeri tovrstnih načinov potovanja so kolesarjenje, trekning in potovanje po podeželskih območjih držav s slabo razvito prometno in zdravstveno infrastrukturo (5).

Za cepljenje potnikov proti steklini pred izpostavljenostjo bolezni uporabljamo inaktivirana cepiva. Potnik mora pred potovanjem prejeti vsaj dva odmerka cepiva po shemi 0, 7 dni (29). Potnikom z oslABLJENIM imunskim sistemom se svetuje še tretji odmerek cepiva 21–28 dni po prvem cepljenju. Poživitveni odmerki za potnike niso predvideni.

Cepljenje proti japonskemu encefalitisu

Japonski encefalitis se endemično pojavlja v deželah Jugovzhodne in Južne Azije ter v regiji zahodnega Pacifika (30). Le pri približno 0,5 % okuženih oseb se pojavijo težji klinični znaki obolenja, ki pa se nato v vsaj tretjinskem deležu konča smrtno ali s trajnimi zapleti (31). Ocenjeno tveganje za pojav japonskega encefalitisa pri potnikih je zelo majhno, in sicer manjše od 1/1.000.000 potnikov (32). Cepivo proti japonskemu encefalitisu v Sloveniji trenutno ni dosegljivo.

Cepljenje proti japonskemu encefalitisu svetujemo potnikom (30):

- ki potujejo na endemična območja v času največje prisotnosti prenašalcev – komarjev iz rodu *Culex*,
- ki načrtujejo številne dejavnosti na prostem ter
- ki potujejo na območja, kjer poteka izbruh japonskega encefalitisa.

Cepljenje je manj smiselno za potnike, ki bodo v endemičnih državah bivali zgolj krajši čas, in za tiste, ki se bodo zadrževali v mestnih predelih izven sezone prenosa virusa. Za cepljenje potnikov se uporablja inaktivirana in živa rekombinantna cepiva. Cepljenje z inaktiviranim cepivom se opravi z dvema odmerkoma v presledku 28 dni. Drugi odmerek naj bi bil opravljen vsaj sedem dni pred prihodom na endemično območje. Otroci od dveh mesecev starosti do dopolnjenega tretjega leta prejmejo polovičen odmerek cepiva. Pri uporabi hitre sheme cepljenja je med odmerkoma potreben sedemdnevni presledek. Poživitveno cepljenje se izvede pri potnikih, starejših od 17 let, ki ponovno potujejo na endemično območje in so prejeli osnovno cepljenje pred več kot enim letom (30). Z živim rekombinantnim cepivom se pri odraslih, starejših od 18 let, opravi cepljenje z enim subkutanim odmerkom. Poživitveni odmerki niso predvideni (30).

Cepljenje proti koleroi

Cepljenje proti koleroi se priporoča le potnikom, ki potujejo na območja, kjer trenutno poteka izbruh bolezni in bodo imeli povečano tveganje za okužbo, npr. prek nudenja pomoči na prizadetih območjih, še posebej tistim, ki bodo lahko neposredno izpostavljeni bolnikom s kolero ali okuženi hrani in pijači (33). Cepljenja običajno ne svetujemo ostalim potnikom, četudi potujejo na območja, kjer se širi povzročitelj bolezni. Cepljenje potnikov se sicer izvede z eno od dveh oblik oralnega inaktiviranega cepiva

proti koleroi, ki v Sloveniji trenutno ni dosegljivo.

Cepljenje proti dengi

Do sedaj odobrena cepiva proti dengi so bila namenjena le osebam na endemičnih območjih, ki so imele predhodno potrjeno okužbo. Pred nedavnim odobreno štirivalentno živo oslabiljeno cepivo pa se lahko uporabi tudi pri osebah, ki še niso prebolele okužbe, in bi lahko dobilo svoje mesto v potovalni medicini za zaščito potnikov pred to boleznijo (34).

KEMOPROFILAKSA POTNIKOV

Pred določenimi boleznimi se lahko potniki zaščitijo tudi s preventivnim jemanjem zdravil. Z zdravili lahko preprečujemo pojav potovalne slabosti, višinske bolezni, težav zaradi bolezni časovnih pasov (angl. *jet-lag*), malarije in nekaterih drugih zdravstvenih težav. Najpogosteje se potnikom predpisujejo zdravila za preprečevanje malarije.

Kemoprofilaksa malarije

Uporabo zdravil za preprečevanje malarije, tj. antimalarikov, predlagamo potnikom, ki potujejo na območja visokega in srednje visokega tveganja za pojav malarije. Pri potovanju na območja z nizkim tveganjem za okužbo antimalarike predpišemo le v primeru večjega tveganja za težji potek bolezni, npr. osebam brez vranice, potnikom z oslabiljenim imunskim sistemom, nosečnicam ali otrokom. Predpišemo jih tudi v primeru večje izpostavljenosti potnika, npr. zaradi izvajanja določenih dejavnosti v naravi v nočnem času. V pomoč pri odločanju o nujnosti uporabe antimalarikov pri potovanju na posamezni cilj potovanja nam lahko služijo Nacionalne smernice preprečevanja malarije pri potnikih ter seznam držav s priporočili za cepljenje in zaščito pred malarijo, ki ga objavlja in redno osvežuje NIJZ (6, 35).

Pred predpisom najustreznjšega anti-malarika je treba opraviti oceno tveganja

za pojav malarije pri posameznem potniku, izključiti kontraindikacije za posamezno vrsto zdravila, poznati odpornost povzročiteljev malarije na cilju potovanja ter oceniti tveganje za neželene učinke posameznega zdravila (1).

Z uporabo vseh antimalarikov je treba pričeti pred prihodom na endemično območje in z uživanjem nadaljevati med bivanjem ter nato še določeno obdobje po vrnitvi z malaričnega območja. Vsaka vrsta anti-malarika ima poseben režim uporabe.

ZAKLJUČEK

Cepjenja in zaščita zdravja s preventivnim jemanjem zdravil oz. kemoprofilakso spadajo med ukrepe za zaščito zdravja potnikov. Pri potnikih je treba preveriti, ali imajo opravljena vsa rutinska cepjenja, ki so predvidena za njihovo starost v rednem programu cepjenja, ter jim predlagati izved-

bo obveznih in priporočenih cepljenj glede na predvideno pot, značilnosti potnika in samega potovanja. Najpogosteje potnikom svetujemo cepjenja proti hepatitisu A, rumeni mrzlici in trebušnemu tifusu. Nekaterim potnikom se priporoča tudi cepjenja proti meningokoknemu meningitisu, steklini, japonskemu encefalitisu, otroški paralizi ali koleri. Pojavljajo se nova cepiva, ki bodo lahko našla svoje mesto tudi v potovalni medicini, kot je npr. cepjenje proti dengi. Od zdravil, s katerimi lahko preprečujemo pojav nekaterih zdravstvenih težav pri potnikih, najpogosteje predpisujemo kemoprofilakso malarije. Za najboljšo možno zaščito potnikov s cepjenji in zdravili je nujno, da potnik pravočasno prejme nasvet v ambulanti potovalne medicine in da mu ga nudi osebe, ki sledi novostim v potovalni medicini.

LITERATURA

1. WHO: International travel and health: Situation as on January 2012 [internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75329>
2. World Health Organization. International Health Regulations (2005). 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2008.
3. Simonović Z. Slovenske smernice in novosti na področju cepljenj in kemoprofilakse za potnike. Med Razgl. 2013; 52 (Suppl 5): 15–23.
4. Simonović Z, Jordan-Markočič O. Cepljenje in kemoprofilaksa slovenskih potnikov. eNBOZ. 2015; 10: 10–4.
5. NIJZ: Smernice za cepljenje potnikov (nacionalne smernice) [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wpcontent/uploads/2022/11/smernice_za_cepjenja_potnikov_ver3_avg2021.pdf
6. NIJZ: Preprečevanje malarije pri slovenskih potnikih (nacionalne smernice) [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/11/preprec_malarije_pri_potnikih_ver3_sep2021.pdf
7. NIJZ: Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2022 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2022 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/06/ul_program_cepjenja_2022.pdf
8. World Health Organization. International health regulations (2005) 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
9. WHO: Travel advice [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/ith/en/>
10. US Department of State: COVID-19 country specific information [internet]. Washington, DC: US Department of State, 2022 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: <https://travel.state.gov/content/travel/en/traveladvisories/COVID-19-Country-Specific-Information.html>
11. Nothdurft HD, Dahlgren AL, Gallagher EA, et al. The risk of acquiring hepatitis A and B among travelers in selected Eastern and Southern Europe and Non-European Mediterranean countries: Review and consensus statement on hepatitis A and B vaccination. J Travel Med. 2007; 14 (3): 181–7.
12. European centre for disease prevention and control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – First update. Stockholm: ECDC; 2017.
13. World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines – October 2022. Wkly Epidemiol Rec. 2022; 97 (40): 493–512.
14. WHO: Countries with risk of yellow fever transmission and countries requiring yellow fever vaccination [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/travel-and-health/countries-with-risk-of-yellow-fever-transmission.pdf?sfvrsn=bf42ac59_4&download=true
15. CDC: Yellow fever virus [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2019 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/yellowfever/maps/index.html>
16. Centers for Disease Control and Prevention. CDC yellow book 2020 Health information for international travel. New York: Oxford University Press; 2020.
17. Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva: Dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD, Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD: Inštitut za varovanje zdravja RS; 2011.
18. World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper – June 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013; 88 (27): 269–83.
19. WHO: New yellow fever vaccination requirements for travellers [internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: <https://extranet.who.int/pagnet/?q=fr/content/new-yellow-fever-vaccination-requirements-travellers>
20. Simonović Z, Jordan-Markočič O. Cepljenje potnikov proti rumeni mrzlici – možnost hudih zapletov in usodnih strokovnih napak. eNBOZ. 2013; 3: 4–12.
21. NHS Scotland: Yellowfever vaccine [internet]. Edinburgh: National Health Service Scotland; c2023 [citirano 2023 Mar 20]. Dosegljivo na: <https://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/yellow-fever-vaccine>
22. World Health Organization. Typhoid vaccines: WHO position paper – March 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018; 93 (13): 153–72.

23. Johnson KJ, Gallagher NM, Mintz ED, et al. From the CDC: New country-specific recommendations for pre-travel typhoid vaccination. *J Travel Med.* 2011; 18 (6): 430–3.
24. Ekdahl K, de Jong B, Andersson Y. Risk of travel-associated typhoid and paratyphoid fevers in various regions. *J Travel Med.* 2005; 12 (4): 197–204.
25. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011; 86 (47): 521–40.
26. WHO: Statement of the thirty-fourth Polio IHR Emergency Committee [internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news/item/02-02-2023-statement-of-the-thirty-fourth-polio-ih-er-emergency-committee>
27. NIJZ: Priporočila za potnike v države, kjer se pojavlja otroška paraliza [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2022 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/potovalna-medicina/priporocila-za-potnike-v-drzave-kjer-se-pojavlja-otroska-paraliza/>
28. WHO: Rabies Geneva: World Health Organization; 2023 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
29. WHO: WHO expert consultation on rabies: Third report [internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364>
30. World Health Organization. Japanese encephalitis vaccines: WHO position paper – February 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90 (9): 69–88.
31. Fischer M, Lindsey N, Staples JE, et al. Yellow fever vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59: 1–27.
32. Steffen R, Behrens RH, Hill DR, et al. Vaccine-preventable travel health risks: What is the evidence – What are the gaps? *J Travel Med.* 2015; 22 (1): 1–12.
33. World Health Organization. Cholera Vaccines: WHO position paper – August 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92: 477–500.
34. EMA: Qdenga [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/qdenga-epar-medicine-overview_en.pdf
35. NIJZ: Seznam držav s priporočili za cepljenje [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2022 [citirano 2023 Feb 27]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/11/Seznam-drzav-s-priporocenimi-in-obveznimi-cepljenji_posodobitev-marec-2022-2.pdf

Ondina Jordan Markočič¹

Posvet pred potovanjem – splošni nasveti popotnikom

The Pre-travel Consultation – General Advice for Travelers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: popotnik, splošni nasveti, pristop, dejavniki tveganja

Pomemben del priprave na potovanje je posvet glede tveganj, povezanih s potjo. Da lahko izvedemo dogovorjeno zaščito popotnika, je obravnavo treba načrtovati dovolj zgodaj, vsaj pet do šest tednov prej. Svetovanje, ki je individualno prikrojeno vsakemu posameznemu popotniku, je učinkovitejše. Pomembno je tudi znanje in informiranost zdravstvenih delavcev o strokovnih vsebinah potovalne medicine. Popotniku podamo splošna navodila za preprečevanje tveganj za zdravje na potovanju in popotnika seznanimo z možnostmi zaščite s cepljenjem ali kemoprofilakse pred določenimi boleznimi. Končni cilj posveta pred potovanjem je učinkovita priprava potnika na morebitna zdravstvena tveganja in ustrezna zaščita, s katero lahko zmanjšamo možnost za pojav bolezni in poškodb med potovanjem in po njem.

ABSTRACT

KEY WORDS: traveler, general advice, approach, risk factors

An important part of preparing for travel is consulting on the risks associated with the trip. In order to protect the traveler as agreed, the treatment must be planned early enough, at least five to six weeks in advance. Advice that is individually tailored to each individual passenger is more effective. The preparation, knowledge and information of health workers in the field of travel medicine are also important. In addition to general instructions for preventing health risks during the trip, the traveler is informed about the possibilities of vaccination and medication to protect against certain diseases. The final goal of the pre-travel consultation is to effectively prepare the traveler for health risks and provide them with adequate protection, thereby reducing the occurrence of illnesses and injuries during and after the trip.

¹ Ondina Jordan Markočič, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Ljubljana, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; ondina.jordan@nijz.si

UVOD

Potovalna medicina je interdisciplinarna veja medicine, ki se ukvarja z različnimi vplivi okoljskih in družbenih tveganj, ki jim je izpostavljen popotnik na potovanju. Na podlagi tega poskuša popotnika čim bolj optimalno zaščititi pred različnimi tveganji, ki so drugačna kot doma. Zaradi spreminjajočih se epidemioloških razmer v svetu, pojava novih groženj za zdravje, hitrega razvoja turizma in drugačnega načina življenja je treba znanje na tem področju stalno izpopolnjevati. Popotnika je treba opolnomočiti z informacijami o tveganjih, s splošnimi navodili za zmanjšanje teh tveganj in zaščititi z bolj usmerjenimi preventivnimi ukrepi, kot so npr. cepljenja. Osnovna preventivna navodila za varovanje zdravja na potovanjih, ki so tako rekoč samoumevna in ravno zato dostikrat preslišana ali neupoštevana, lahko v veliki meri preprečijo mnoge težave med potovanjem in po njem. Zato jih je smiselno vedno znova obnavljati in nanje spomniti tako popotnike, ki potujejo prvič, kot izkušene popotnike. K uspešni ohranitvi zdravja na potovanju in po njem pomembno prispeva tudi širša dostopnost do informacij in dostopnost do zdravstvenih storitev. Na slovenskih in tujih spletnih straneh so danes dostopne informacije o tveganjih na potovanjih in so lahko prva orientacija za odločitev popotnika glede zaščite na potovanju. V kakšni meri, če sploh, se bo popotnik pred potovanjem zaščitil, pa je odvisno predvsem od njega samega in od relevantnih informacij, ki si jih pridobi. Obravnava je za popotnika dostopna pri izbranem osebnem zdravniku, v ambulantah potovalne medicine na devetih območnih enotah Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) in za nekatere primere tudi pri specialistih infektologije.

SPLOŠNI NASVETI POPOTNIKOM

Kadar je cilj potovanja država ali področje z drugačnimi naravnimi, gospodarskimi

in kulturnimi razmerami od popotnikovega življenjskega okolja, je lahko izpostavljen dodatnemu tveganju za zdravje. Ta tveganja so okužbe z različnimi mikroorganizmi, drugačne podnebne razmere, slabše higien-ske razmere, nepoznane kulturne in nevarne politične razmere. Pridružijo se lahko tveganja glede na namen potovanja in dejavnosti na potovanju (razne športne aktivnosti, spolni kontakti, medicinski turizem itd.). Svetovanje je zato smiselno prilagoditi vsakemu popotniku, s poudarkom na zanj možne izpostavitve in s tem povezano tveganje za zdravje.

NASVETI O UKREPIH PRED POTOVANJEM

V tem delu posveta popotnika podučimo in mu svetujemo ukrepe za zaščito njegovega zdravja, ki jih opravimo pred potovanjem. Da izpeljemo vse ukrepe, obravnavo priporočamo vsaj pet do šest tednov pred potovanjem (1, 2). Po cepljenju je namreč potreben določen čas, da organizem zgradi ustrezno zaščito. Tudi ureditev vse dokumentacije za potovanje terjaja svoj čas.

Prvi stik za posvet pred potovanjem je običajno izbrani družinski oziroma osebni zdravnik. Ker pacienta, ki se odpravlja na pot, najbolje pozna, je najbolje, da kljub omejenemu času pozornost posvetita zdravstvenim vprašanjem, kot so alergije, predhodne hujše reakcije po cepljenjih, morebitne prebolele nalezljive bolezni (hepatitis A, hepatitis B), obstoječe kronične bolezni (tudi težave z duševnim zdravjem), oslavljen imunski sistem, omejene gibalne sposobnosti, starost popotnika in cepilni status popotnika o opravljenih cepljenjih v okviru rednega programa cepljenja in kemoprofilakse. Če ima popotnik alergije, kronična obolenja ali redno jemlje zdravila (učinkovina in odmerki), je smiselno, da je za potovanje opremljen s potrdilom o tem v angleškem jeziku, ki ga pripravi osebni zdravnik. Z vsebino osnovne potovalne lekarne se prav tako seznanjajo

v ambulanti družinskega zdravnika. Že takrat je smiselno popotnika tudi opozoriti, da si uredi ustrezno zdravstveno zavarovanje z asistenco v tujini.

Glede na dodatna tveganja, ki so pogojena s ciljem potovanja, se svetuje, da opravi dodatna cepljenja, in določi zaščito z zdravili v ambulanti za potovalno medicino.

NASVETI IN PRIPOROČILA ZA RAVNANJE MED POTOVANJEM

Nasveti in priporočila za ravnanje med potovanjem zajemajo vsebine za:

- zmanjšanje bolezni, ki se prenašajo preko hrane in vode,
- zmanjšanje/preprečevanje pikov žuželk,
- preprečevanje ugrizov živali in navodila v primeru ugriza in
- zmanjšanje drugih značilnih okoljskih in družbenih vplivov na zdravje.

Če popotnik upošteva priporočila, lahko prepreči marsikatero okužbo, bolezen ali poškodbo med potovanjem in po njem.

Priporočila za zmanjšanje bolezni, ki se prenašajo preko hrane in vode

Ena od najpogostejših težav, ki spremlja potovanje, so črevesne okužbe. Napotki, s katerimi lahko zmanjšamo možnost teh okužb, so upoštevanje splošnih higienskih ukrepov in skrbna izbira varne hrane in pijače (3).

Zelo enostaven, vendar pogosto pozabljen in zanemarjen higienski ukrep, je umivanje rok. Izvajati ga moramo natančno in pogosto, povsod, kjer imamo na voljo toplo vodo in milo. Za brisanje rok, če je le mogoče, uporabimo papirnate brisače. Še posebej je pomembno umivanje rok pred jedjo in po uporabi sanitarnega prostora, pred pripravo hrane, pred in po menjavi plenice otroku, pred stikom z bolnikom in po njem ter po stiku z živalmi ali njihovo okolico. Kjer ni na voljo čiste vode, se svetuje uporaba mokrih higienskih oz. alko-

holnih robčkov. Ko smo roke očistili, jih lahko še razkužimo.

Priporočamo izbiro hrane, ki je dobro pečena, kuhana ali ocvrta, pravkar pripravljena, postrežena še vroča. Sadje in zelenjavo uživamo termično obdelano ali tisto, ki jo lahko sami olupimo s čistim nožem in čistimi rokami. Izogibajmo se uživanju neprekuhanega mleka, mlečnih izdelkov in slaščic, prav tako pa tudi vsaki hrani, ki dolgo časa stoji na sobni temperaturi, tudi če je bila predhodno termično obdelana. Prav tako ne priporočamo uživanja surovih rib in školjk. Upošteevamo pravilo zavri, skuhaj, olup ali ne jej. Včasih je ulična hrana, ki se pripravi na sveže ali ponovno termično obdela pod budnim očesom popotnika, varnejša kot hrana v restavracijah.

Pijemo ustekleničeno vodo in originalno zaprte pijače ter jim ne dodajamo ledu. Napitki iz prekuhanega/prevrete vode so varni (kava, čaj itd.). V komunalno neurejenih okoljih si tudi zobe umivamo z ustekleničeno ali prekuhanjo vodo.

Nasveti za zaščito pred piki žuželk

Velikokrat je edina možna zaščita pred boleznimi, ki jih prenašajo žuželke, preprečevanje pikov s sredstvi za odganjanje mrčesa in drugimi splošnimi preventivnimi ukrepi (4). Cepljenje ali kemoprofilaksa ni na voljo za večino virusnih tropskih vročic (npr. denga, chikungunya, Zika, mrzlica Zahodnega Nila) in za nekatere bolezni, ki jih prenašajo klopi npr. boreliozo, ponavljajočo se vročico. Kemoprofilaksa pred malarijo ima lahko slabšo učinkovitost zaradi nedoslednosti jemanja antimalarikov in zaradi razvoja odpornosti na zdravilo pri povzročitelju bolezni. Zato ne smemo zanemariti splošnih preventivnih ukrepov pred piki žuželk. K znižanju tveganja lahko dodatno prispevamo tako, da se izogibamo znanim epidemičnim žariščem bolezni, krajem in gibanju na prostem v času dneva, ko so žuželke najbolj dejavne.

Zaščita pred piki žuželk obsega primerno obleko in nanos sredstev za odganjanje mrčesa na kožo, ki ni pokrita z oblaci, kombinacijo insekticida in sredstva za odganjanje mrčesa za potovalno opremo in obleko, zaščitne mreže za okna in postelje in uporabo insekticidov za prostor. Objavljeni podatki kažejo, da sta učinkovitost sredstva za odganjanje mrčesa in trajanje zaščite odvisna od tega, katere vrste izdelka smo uporabili, vrste komarja, zunanje temperature, količine znojenja in drugih dejavnikov. Na splošno velja, da višja koncentracija aktivne učinkovine v sredstvu za odganjanje mrčesa zagotavlja daljšo zaščito. Vendar se pri določeni koncentraciji učinkovine v sredstvu za odganjanje mrčesa doseže največja učinkovitost, ki se z nadaljnjim povečevanjem vsebnosti učinkovine ne povečuje.

Preprečevaje ugrizov živali in ukrepi ob ugrizu

Čeprav so najpogostejši povzročitelji ugrizov oziroma poškodb domače živali, popotnika najpogosteje poškoduje potepuška žival in izzvan napad divje živali. Najpogosteje beležimo ugrize potepuških psov in opic, ki so navajane hranjenja s strani popotnikov. Divje živali se običajno izogibajo srečanju s človekom, napadejo samo takrat, ko se čutijo ogrožene, ščitijo svoje mladiče ali ozemlje, so poškodovane ali bolne (5). Poškodbe, ki jih zadajo živali, so ugrizi, odrgnine, brce in rane zaradi rogov ali krempljev. Rane se lahko sekundarno okužijo, kar lahko povzroči tudi resne sistemske zaplete (npr. tetanus). S slino se ob ugrizu prenašajo zoonoze, npr. steklina, ki je smrtna bolezen.

Popotnikom svetujemo, da na potovanju ne božajo, hranijo ali kako drugače rokujejo z živalmi, da se poskušajo izogniti tropom potepuških živali, še posebej v predelih, endemskih za steklino. Če je popotnik poklicno izpostavljen, priporočamo preventivno cepljenje proti steklino.

Vsem popotnikom pa svetujemo tudi, da pred potovanjem obnovijo zaščito proti tetanusu z enim odmerkom cepiva, če je od zadnjega cepljenja minilo več kot deset let, oz. si uredijo dokumentiran podatek o cepljenju v zadnjih petih do desetih letih.

Če se ugriz živali vseeno zgodi, je zelo pomembno, če je le mogoče, rano najprej pravilno očistiti (z vodo in milom ali razkužilom) in se čim prej oglasiti pri krajevni zdravstveni službi zaradi obveznega cepljenja proti steklino in cepljenja proti tetanusu, če je od zadnjega cepljenja minilo več kot deset let. Ker cepljenje proti steklino zajema več odmerkov, se le-to lahko zaključi že na kraju potovanja ali pa ga je treba nadaljevati in zaključiti v eni od ambulant NIJZ po vrnitvi domov.

Informacije za zmanjšanje drugih značilnih vplivov na zdravje

Glede na tveganja zaradi drugih značilnih zunanjih vplivov na potovanjih, kot so vplivi vročine, visoke vlage, sonca, nadmorske višine, onesnaženja zraka, časovnega zamika, prometnega režima, transporta s potovalno slabostjo, kulturnega šoka itd., posvet s popotnikom razširimo. Prav tako priporočila dopolnimo, če popotnik načrtuje dodatne dejavnosti na potovanjih, kot so športne (treking, rafting, potapljanje, kolesarjenje itd.), družabne (obisk pri sorodnikih in prijateljih, spolni turizem itd), medicinski turizem, humanitarne odprave itd. S popotnikom s specifičnim vedenjem ali glede na namen njegovega potovanja se pogovorimo o dodatnih tveganjih in damo navodila za ustrezno zaščito.

PRISTOP K IZVEDBI ZAŠČITE ZDRAVJA PRI POPOTNIKIH

Za uspešno pripravo popotnika moramo imeti ustrezne podatke in znanje o značilnih tveganjih za popotnika na izbranem cilju potovanja, od nalezljivih bolezni do družbenih razmer. Učinkovit pristop

svetovanja, ki je standardiziran, dobro organiziran in primerno izpeljan, ima tri faze (1, 2):

- Ocena tveganja (angl. *risk assessment*) temelji na podatkih o popotniku in njegovem zdravstvenem stanju (starost, spol, predhodni cepilni status, alergije, nosečnost, akutna stanja, kronične bolezni, trenutna oz. redna terapija itd.) in na podatkih o potovanju (izbrani cilj potovanja, načrt poti, način potovanja, namen in dolžina potovanja, aktivnosti na potovanju).
- Obveščanje o tveganju (angl. *risk communication*) je naslednja faza svetovanja, v kateri popotniku na razumljiv način in korektno podamo vse pomembne informacije in pojasnimo tveganja za zdravje na potovanju. Pomembno je, da se prepričamo, da popotnik razume tveganja, saj to v veliki meri vpliva na njegovo odločitev za predlagano zaščito pred potovanjem in upoštevanjem navodil med potovanjem.
- Obvladovanje/zmanjševanje tveganja (angl. *risk management*) pa vključuje:
 - izvedbo cepljenj in pripravo dokumentacije o cepljenju (obvezna, priporočena, rutinska cepljenja; indikacije, kontra-indikacije, previdnosti in koledar cepljenja), predpis kemoprofilakse glede na zdravstveno tveganje (antimalariki, zdravila in nadomestila za lajšanje potovalne driske, potovalne slabosti, višinske bolezni),
 - navodila za preprečevanje/zmanjšanje možnosti obolenj, ki se prenašajo s hrano in vodo,
 - navodila za osnovno preventivo in zaščito pred vektorskimi boleznimi (malarija, denga, chikungunya, Zika itd.),
 - navodila za preprečevanje zoonoz (npr. steklina),
 - informacije o tveganjih iz okolja (vročina in vlaga, vplivi sonca, nadmorska višina, onesnaženje zraka, prometne nesreče, časovni zamik), tveganjih zaradi

specifičnih aktivnosti na potovanju (treking, potapljanje, rafting, medicinski turizem), zaradi spremenjenega vedenja na potovanju (prekomerno uživanje alkohola, spolni odnosi brez uporabe primerne zaščite ...) in tveganjih zaradi slabe infrastrukture (prometne nesreče) ter drugačnih kulturnih navad in trenutnih političnih razmer (protesti, državni udar, teroristični bombni napad itd.).

- osnovne informacije o pripravi potovalne lekarne za prvo pomoč (samozdravljenje), o znakih bolezni ali poslabšanja kronične bolezni, ki zahtevajo zdravniški posvet med potovanjem ali po njem,
- navodila o pripravi seznama ustreznih kontaktnih števil in naslovov za zdravniško pomoč in o ureditvi zdravstvenega zavarovanja za tujino.

ZAKLJUČEK

Obravnavo popotnika v okviru zaščite zdravja na potovanju je smiselno prilagoditi posamezniku, z obzirom na njegovo zdravstveno stanje in zanj možne izpostavitve na cilju potovanja ter načrtovane dejavnosti in s tem povezano tveganje za zdravje.

Za uspešno pripravo popotnika moramo imeti ustrezne podatke in znanje o značilnih tveganjih za popotnika na izbranem cilju potovanja, od nalezljivih bolezni do družbenih razmer. Učinkovit pristop k popotnikovi zdravstveni zaščiti vsebuje tri faze, ki so med sabo povezane. Podobno kot pri zdravljenju ostalih bolezni se poslužujemo podatkov iz anamneze (in statusa), obvestimo bolnika o možni terapiji in nato izvedemo ustrezne ukrepe. Upoštevanje in izvajanje splošnih nasvetov za varovanje zdravja na potovanju so pogosto edina možna zaščita, ki lahko prepreči marsikatero okužbo in bolezen ali poškodbo med potovanjem in po njem. Eno izmed enostavnih, vendar dostikrat pozabljenih, zanemarnjenih ali slabo izvedenih ukrepov je umivanje rok.

Na priporočila za splošno pripravo na potovanje, tudi če se zdijo obrabljena in splošno znana, moramo vedno znova opozarjati.

UPORABNE SPLETNE STRANI

- Spletna stran NIJZ. Dosegljivo na <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/potovalna-medicina/>,
- spletna stran Zdravi na pot. Dosegljivo na <https://zdravinapot.si/>,
- spletna stran Ministrstva za zunanje zadeve. Dosegljivo na: <https://www.gov.si/podrocja/zunanje-zadeve/informacije-za-popotnike>,
- spletna stran Svetovne zdravstvene organizacije za popotnike. Dosegljivo na: <http://www.who.int/ith/en/>,
- spletna stran ameriškega Centra za nadzor in preprečevanje nalezljivih bolezni Dosegljivo na <http://wwwn.cdc.gov/travel/default.aspx>,
- Spletna stran Public Health Scotland, NHS. Dosegljivo na: <https://www.fitfortravel.nhs.uk/home>.

LITERATURA

1. Oumerol G, Wilder-Smith A, eds. International travel and health. Health risks and precautions: General considerations. Situation as on 1 January 2009 [citirano 2023 Mar 11]. WHO; 2009. p. 1–11. Dosegljivo na: <http://www.who.int/ith/ITH2010chapter1.pdf>
2. Chen LH, Hochberg NS, Magill AJ, et al. The pre-travel consultation [internet]. CDC Health Information for International Travel 2018 The Yellow Book. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/the-pre-travel-consultation>
3. Griffin PM, Hlavsa MC, Yoder JS. The pre-travel consultation. Counseling & advice for travelers. Food & Water Precautions [internet]. CDC Health Information for International Travel 2018. The Yellow Book. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. [citirano 2023 Mar 13]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/food-water-precautions>
4. Mutebi JP, Hawley AW, Brogdon WG. The pre-travel consultation. Counseling and advice for travelers. Protection against mosquitos, ticks and other arthropods [internet]. CDC Health Information for International Travel 2018. The Yellow Book. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-other-arthropods>
5. Bair-Brake H, Wallace RM, Galland GG, et al. [internet]. The pre-travel consultation. counseling and advice for travelers. Animal-Associated Hazard. CDC Health Information for International Travel 2018. The Yellow Book. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/animal-associated-hazards>

Anja Radšel¹

Z otroki na potovanju

Traveling with Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovanje, otroci, dojenčki, svetovanje, komunikacija s starši

Čeprav je potovanje z otroki postalo že stalnica izletniškega turizma in so priporočila za varno potovanje z otroki praktično nespremenjena že vrsto let, novih izzivov na tem področju ne manjka. Enega od njih predstavljajo starši v obdobju po pandemiji, ki so dobro obveščeni, samozavestni in usmerjeni k naravi. Strokovnjaki moramo biti zelo dobro podkovani v osnovnih potovalnih priporočilih in se zavedati, da smo s takšnimi starši postavljeni v enakopraven partnerski odnos, v katerem bodo upoštevali navodila le, če jim bodo predstavljena na dovolj utemeljen način. Vse dostopnejši postajajo tudi bolj ekstremni deli sveta, zato se vse več družin odloča za potovanja v oddaljene, manj razvite predele sveta, v višje ležeče predele, prav tako se pogosteje odločajo za potovanje tudi starši z dojenčki ali starši otrok s kroničnimi boleznimi. Z globalizacijo in preseljevanjem ljudi vse več otrok skupaj s svojci obiskuje prijatelje in sorodnike v drugih krajih. Temeljito in pravočasno svetovanje pred odhodom v družini prilagojenem jeziku je ključno za varne, zdrave in zadovoljne otroke na potovanju.

ABSTRACT

KEY WORDS: traveling, children, babies, counseling, parent communication

Although traveling with children is a well-established practice and travel advice has not changed for many years, there are new challenges that are arising. Modern traveling families are well informed, highly confident and often prioritize a lifestyle close to nature. It is critical that health practitioners know all about basic health travel advice and have the skills to present their knowledge in an argumentative and family specific way. Even the most remote parts of our world are becoming more accessible to families with children. More of them are traveling to remote and underdeveloped regions, to locations on higher altitude levels, or they travel with very young children, babies, or children with chronic conditions. Prompt and accurate pre-trip counseling is, therefore, crucial for a safe and satisfying travel experience for all family members.

¹ Dr. Anja Radšel, dr. med., Zdravstveni dom Medvode, Ostrovrharjeva ulica 6, 1215 Medvode; anja.radsel@zd-medvode.si

UVOD

Potovanje skupaj z otroki je lahko zelo lepa in bogata izkušnja, je pa nujno, da se starši nanjo dobro pripravijo in upoštevajo potovalne nasvete. Za otroke zaradi njihovih razvijajočih se teles in omejenih sposobnosti veljajo posebnosti, ki jih je treba upoštevati in jim potovanje po potrebi prilagoditi. Posebej to velja za odročnejše in manj razvite predele sveta ali za družine, v katerih imajo otroci že v osnovi določene zdravstvene posebnosti (1). Z globalizacijo in preseljevanjem ljudi vse več otrok skupaj s svojci obiskuje prijatelje in sorodnike v drugih krajih, kar predstavlja povečano tveganje za bolezni, saj se ti otroci večkrat dlje časa zadržujejo v krajevnih skupnostih na podeželju, starši redkeje iščejo nasvete pred potovanjem in slabše upoštevajo varnostne ukrepe (2).

Družba po pandemiji predstavlja v spoznavanju in podajanju nasvetov poseben izziv. Starši so glede mnogih stvari odločeni, še preden vprašajo, in jih je težko prepričati drugače. Zaradi miselnosti sodobne družbe, ki postavlja potrebe posameznika na prvo mesto, grejo nekateri starši v načrtovanju potovanj tudi prek otrokovih posebnosti in zmogljivosti. Zelo pomembno je, da strokovna stališča o varnosti na potovanju zastopamo odločno in suvereno ter vedno delujemo v dobrobit otrok.

Med najpogostejšimi težavami otrok na potovanju so driska, kožne spremembe, povišana telesna temperatura, piki žuželk in poškodbe (3, 4).

PRED ODHODOM

Posvet pri zdravniku naj bo pravočasen, vsaj dva meseca pred odhodom. Starše je treba natančno izprašati o načrtu in naravi potovanja, predvidenih dejavnostih, izbiri bivališč in prevoza. Natančno je treba spoznati tudi otrokovo zdravstveno anamnezo in pregledati njegovo cepilno knjižico ter oceniti, ali so potrebna dodatna cepljenja, in pretehtati potrebo o pospešitveni shemi že

pričetih cepljenj. Po oceni tveganj te razumljivo predstavimo staršem in se skupaj dogovorimo o ukrepih za preprečevanje bolezni (6).

Zelo pomembno je, da imajo starši dostop do zanesljive in kakovostne zdravstvene oskrbe na kraju potovanja in da otrokovo zdravstveno zavarovanje krije tudi nujen prevoz domov. Staršem damo jasna navodila za primer, če otrok na potovanju zbolí. V primeru povišane temperature, zavračanja pitja tekočin, zmanjšane uriniranja, krvave driske, težkega dihanja ali nezanimanja za okolico (apatičnosti) morajo otroka vedno odvesti k zdravniku. Staršem svetujemo, kako naj dopolnijo potovalno lekarno s pripomočki in zdravili za otroke (tabela 1) (5). Antibiotikov nikoli ne predpisujemo vnaprej, prav tako pri otrocih nikoli ne uporabljamo antimotilitetnih zdravil za ustavljanje driske. Če dojenček uživa mlečno formulo, naj starši s seboj vzamejo zadostno količino za celoten čas potovanja, pri pripravi pa pazijo na uporabo čiste pitne vode (7).

Za otroke s kroničnimi boleznimi je potreben pravočasen posvet glede posebnosti otrokove bolezni na potovanju pri zdravniku specialistu. Treba je pretehtati tveganja in po potrebi prilagoditi načrt potovanja (8). Pri tem ne smemo zanemariti otrok z vedenjskimi in razpoloženskimi težavami (motnja aktivnosti in pozornosti, motnja avtističnega spektra in depresija), ki se poleg astme in alergij uvrščajo med najpogostejša kronična stanja pri otrocih (8). Starši naj pred potovanjem dobijo jasna navodila glede otrokovega osnovnega stanja in ukrepanja ob poslabšanjih ter s seboj vzamejo zadostno količino otrokovih rednih zdravil (9). Otrokom z boleznimi, ki ob poslabšanju zahtevajo visoko specializirano zdravljenje, se potovanje v revnejše predele sveta z omejeno zdravstveno oskrbo odsvetuje (10).

Otroci, ki potujejo zaradi obiska svojcev ali prijateljev, na potovanju zbolijo večkrat,

saj se dlje časa zadržujejo v preprostejših predelih, kjer povzamejo krajevni način bivanja. Njihovi starši tveganja enačijo z domačini in se pogosteje ne držijo nasvetov, ki veljajo zanje enako kot za druge popotnike (2, 7).

Cepjenja pred potovanjem

Poleg rednih cepljenj je priporočeno, da glede na tveganja na izbranem cilju potovanja otrok prejme dodatna zaščitna cepljenja (11–13). Če je do odhoda na voljo premalo časa, se otroka lahko cepi po pospešeni shemi (11). Zaščitna protitelesa po cepljenju v zadostni količini nastanejo po 14–21 dneh (13). Hkrati lahko otrok dobi več odmerkov različnih cepiv (12).

Od dodatnih zaščitnih cepljenj pred potovanjem najpogosteje svetujemo cepivo

proti rotavirusom za dojenčke in za otroke po prvem letu starosti cepivo proti virusu hepatitisa A. Za nekatere dežele je potrebno cepljenje proti rumeni mrzlici, ki ga ne izvajamo pred devetim mesecem starosti (12, 13). Cepljenje proti meningokoku svetujemo pred potovanjem v dežele meningokoknega pasu v sušni dobi (december–junij) (13). S cepivom proti tifusu lahko cepimo otroke po drugem letu starosti, nudi pa 50–80% zaščito (14, 15). Cepivo proti japonskemu encefalitisu je priporočljivo samo za otroke, ki se bodo v endemičnih področjih zadrževali več kot tri mesece (12). Proti tuberkulozi cepimo otroke, ki bodo več mesecev v bližnjem stiku s krajevnimi prebivalci v predelih z večjo stopnjo prekuženosti s tuberkulozo, saj pri njih bolezen lahko poteka v hujši obliki z vnetjem možganov.

Tabela 1. Vsebina potovalne lekarne (5). DEET - dietiltoluamid.

termometer (podpazdušni)
antipiretik (svečke, sirup)
sistemski antihistaminik
stekleničke fiziološke raztopine
nosni dekongestivi
pastile/pršilo za blaženje bolečin v žrelu
antiemetik
negovalno mazilo za nego pordele in razdražene kože
hladilno mazilo za blaženje srbeža po pikih žuželk
sredstvo za razkuževanje kože ob poškodbah (npr. Ialuxid®, Ofenosept®)
zaščitna krema pred soncem (mineralni zaščitni faktor)
sredstvo za odganjanje mrčesa (DEET)
praški za oralno rehidracijsko raztopino
brizge za pomoč pri vnašanju tekočin/zdravil
razkužilo za roke
vlažilni robčki za nego in čiščenje kože
običajni pripomočki za prvo pomoč (obliži, zloženci itd.)
otrokov redna zdravila v zadostni količini za celoten čas potovanja
antimalariki za celoten čas potovanja (če izbran cilj potovanja narekuje njihovo jemanje)
zdravstveno zavarovanje, cepilna knjižica

Pred cepljenjem je treba izključiti morebitno predhodno izpostavitvev tuberkulozi (Mantouxov test) (16).

Otrokom, ki niso bili osnovno cepljeni, in katerih starši cepljenj, kljub temu da jih natančno seznanimo s tveganji, pred potovanjem ne želijo nadoknaditi, potovanje odsvetujemo. Starši, ki so nasprotniki cepljenja, bodo pogosto tudi nasprotniki zdravil, zato ne bodo motivirani za dajanje kemo-profilakse proti malariji.

NAJPOGOSTEJŠE OKUŽBE NA POTOVANJU

Potovalna driska

Potovalna driska je najpogostejša zdravstvena težava otrok na potovanju in večkrat prizadene predšolske otroke, otroke, ki potujejo v dežele z nižjim ekonomskim standardom, ter otroke, ki obiskujejo družino in prijatelje (17). Mlajši otroci so bolj izpostavljeni okužbam, ki se prenašajo fekalno-oralno, saj se veliko gibljejo po tleh in nosijo roke v usta. Pri njih pride hitreje tudi do dehidracije, ki se kaže z apatičnostjo, daljšimi obdobji spanja, suhimi usti in belo obloženim jezikom ter manjšo količino izločenega urina. Staršem obvestimo o normalnem dnevnem vnosu tekočine za njihovega otroka (otroci do 10 kg: 100 ml na kg telesne mase; 10–20 kg: 1000 ml + 50 ml za vsak kg nad 10 kg; otroci nad 20 kg: 1500 ml + 20 ml za vsak kg nad 20 kg), in pojasnimo, kako v izračun dodajo izgube zaradi bruhanja in driske (odvisno od velikosti otroka + 100–250 ml na odvajanje) in povečanega potenja ob povišani telesni temperaturi (+ 10 % za vsako stopinjo in uro povišane temperature) (5, 7). Dehidriran otrok potrebuje tudi elektrolite in sladkor, zato svetujemo pitje oralne rehidracijske tekočine, vsakršno dieto pa odsvetujemo (3, 18). Matere dojenih dojenčkov naj z dojenjem nadaljujejo. V primeru nezmožnosti pitja zadosti tekočin, krvavih primesi v blatu ali ob sočasno povišani temperaturi je vedno potreben obisk zdravni-

ka. Uživanje določenih sevov probiotikov lahko skrajša potek potovalne driske (17). Vnaprej predpisanih antibiotikov, antimotilitetnih zdravil in antiemetikov pri otrocih ne uporabljamo (18). Pomembno je, da so dojenčki zaščiteni s cepivom proti rotavirusu, otroci, starejši od enega leta, pa cepljeni proti virusu hepatitisa A (12). Na potovanju je zelo pomembno skrbeti za dobro higieno rok, ki vključuje umivanje z milom in razkuževanje. Če voda za umivanje ni na voljo, pridejo v poštev vlažilni higienski robčki in razkuževanje. Pri pripravi živil se je treba dosledno držati pravila varne priprave hrane: zavri, skuhaj, olup ali pusti (angl. *boil it, cook it, peel it or forget it*), hrano pa uživati sveže pripravljeno (5). Posebno je treba paziti pri pokvarljivih mlečnih izdelkih in svežih napitkih, ki lahko vsebujejo oporečno vodo. Uživanje sladoleada na potovanju se odsvetuje.

Tifus

Najpogostejša bakteriemična okužba pri popotnikih je tifus. Otroci zbolijo večkrat kot odrasli, saj lahko pri njih že manjše število bakterij povzroči težave (15). Te so pogosto blage in samoomejujoče, se pa neredko zgodi, da ima tifus pri otrocih tudi resnejši potek. Znaki bolezni so neznačilni (vročina, driska ali zaprtje, bruhanje, bolečina v trebuhu, glavobol). Antibiotično zdravljenje hujše okužbe je pogosto zapleteno, saj so povzročitelji v nekaterih predelih sveta odporni na več antibiotikov (15). Pred okužbo lahko otroka zaščitimo s cepivom, ki je sicer nekoliko manj učinkovito kot druga cepiva v otroški dobi, a vsekakor priporočljivo, še posebej pri potovanju v okolja z velikim tveganjem okužbe in visoko stopnjo antibiotične odpornosti bakterij *Salmonella typhi* in *Salmonella paratyphi* (Jugovzhodna Azija) (14).

Okužbe dihal

Na potovanju so pogoste okužbe dihal, ki so običajno povzročene z virusi in večinoma

blage narave (3). Ključna je dobra nosna toaleta s spiranjem in uporabo nosnih dekongestivov. V primeru težkega dihanja, neustavljivega kašlja in vztrajno povišane telesne temperature je potreben obisk otroka pri zdravniku. Otroke od šestega meseca dalje lahko zaščitimo proti gripi, ki pri mlajših otrocih pogosteje poteka z drisko, bruhanjem in dehidracijo ter zapleti na dihalih (19, 20). Gripa se od novembra do aprila širi po severni hemisferi, od aprila do oktobra po južni, v tropskem pasu pa preko celega leta (20).

Steklina

V nekaterih delih sveta je steklina še prisotna. Prenašajo jo potepuški psi, mačke, opice in drugi sesalci. Prenos se zgodi prek ugriza, praske ali stika s slino okužene živali (7). Okužba je praviloma smrtna, če ne postopamo pravočasno in pravilno. Otroci imajo večje tveganje za okužbo z virusom stekline, ker so manjši, živali jih bolj privlačijo in ne poročajo vedno o praskah ali ugrizih. Starši naj pazijo, da otrok ne pride v neposreden stik z živalmi. Vsak ugriz živali je treba takoj dobro spirati z vodo in milom približno 15 minut in nato takoj poiskati krajevno zdravstveno pomoč, ki poskrbi za ustrezno nadaljnjo obravnavo in zaščito proti steklini (21).

Okužbe, ki jih prenašajo komarji

Komarji prenašajo številne okužbe, kot so malarija, denga, mrzlica Zika, chikungunya, rumena mrzlica, ki so lahko vzrok povišane temperature otroka ne samo na potovanju, ampak tudi po prihodu domov (22). Nekateri komarji so bolj dejavni podnevi, drugi ponoči, vsi pa lahko prenašajo okužbe, zato je pomembno poskrbeti za ustrezno zaščito. Sredstva za odganjanje mrčesa morajo vsebovati aktivne sestavine, kot so dietiltoluamid (DEET) (20–30 %), pikardin, repelent 3535 (angl. *insect repellent 3535*, IR3535), paramentandiol (PMD) ali olje limoninega evkaliptusa (OLE). Vsa sredstva za odganjanje mrčesa lahko uporabljamo od

drugega meseca starosti dalje, razen tiste, ki vsebujejo OLE ali PMD, uporabljamo po tretjem letu starosti (7, 22). Ne nanašamo jih na otrokove roke, obraz, na razdraženo ali poškodovano kožo. Ob sočasni uporabi zaščitne sončne kreme se najprej nanese krema in nato sredstvo za odganjanje mrčesa (22). Po prenehanju izpostavljenosti komarjem naj se sredstvo za odganjanje mrčesa spere s kože z milom in vodo. Otrok naj bo oblečen v lahka, dolga, svetla in ohlapna oblačila. Ponoči naj spi pod dobro nameščeno mrežo proti komarjem, ki vsebuje sredstvo za odganjanje mrčesa (22).

Povišana temperatura

Če povišana temperatura vztraja nad 38,5 °C več kot 48 ur ali otrok tudi po zaužitju anti-piretika samo poležava, manjši otrok in dojenček pa samo spi in se ne zbuja za hranjenje, je potreben takojšen pregled pri zdravniku specialistu pediatrije. Med pogostejšimi boleznimi, ki povzročajo povišano temperaturo na potovanju, pridejo poleg malarije ali denge v poštev še bakterijske okužbe, kot so okužba sečil, tifus in pljučnica (3).

Malarija

Malarija pri otrocih lahko poteka v hudi, življenje ogrožajoči obliki. Za preprečevanje hude oblike okužbe morajo otroci med potovanjem v endemskih področjih prejemati zaščito z zdravili, ki jih izberemo glede na kraj potovanja, saj so *Plasmodium* spp. na nekatera zdravila odporni. Za vse otroke sta na voljo meflokin in klorokin, težji od 5 kg lahko prejemajo tudi atovakvon/progvaniil, starejši od osmih let pa tudi doksiciklin (23). Zelo pomembno je, da otrok zaužije vse potrebne odmerke v pravilnih časovnih presledkih, tudi če mu okus ali konsistenca zdravila nista všeč. Tablete se za lažji vnos lahko zdrobijo in jemljejo s hrano ali mlekom.

Denga

Denga je endemična v številnih tropskih in subtropskih krajih, ki so tudi priljubljeni cilji

potovanja (24). Poleg tifusa je denga glavni vzrok povišane temperature pri otrocih, ki se vračajo iz tropskih krajev, izvzemši Afriko (25). Otroci imajo ob ponovni okužbi večje tveganje za težji potek denge, ki lahko vodi tudi v smrtne zaplete (26). Najbolj so ogroženi tisti, ki z družino na istem cilju potovanja obiskujejo prijatelje in sorodnike (27).

TVEGANJA NA POTOVANJU, KI NISO POVEZANA Z OKUŽBAMI

Varnost v prometu

Prometne poškodbe so vodilni vzrok smrti na potovanju (28). Že pred potovanjem, še posebej, če je vključen daljši let, naj se starši pozanimajo o pravilih letalskega prevoznika in o tem, kaj nudi glede na otrokovo starost, ter temu prilagodijo izbiro sedežev na letalu (npr. posteljica za dojenčke, uporaba varnostnega sedeža tudi na letalu) (29). Nekateri otroci težje prenašajo in uravnavaajo tlak v ušesih, zato ob vzletanju in pristajanju letala svetujemo dojenje, pitje tekočin, žvečenje ter zagotavljanje prostih dihalnih poti (tudi z uporabo nosnih dekongestivov). Če ima otrok potovalno slabost, naj ga starši spodbujajo, da med vožnjo gleda v daljavo ali miži, lahko prejme tudi antiemetik (dimenhidrat ali difehidramin), ki pa ga je dobro preizkusiti doma zaradi možnosti nemira ali drugih neželenih učinkov (28).

Prevoz z otroki mora biti skrbno izbran in dobro načrtovan. Vključuje naj varno vozilo, veččega voznika in vse potrebne varnostne pripomočke. Starši naj na potovanje s seboj vzamejo potovalno različico varnostnega sedeža (29). V deželah v razvoju naj se izogibajo krajevnim javnim prevozom ter uporabi koles in motorjev. V predelih, kjer je gneča, je potrebna pazljivost, da otroci ne begajo naokoli, pri čemer si lahko pomagamo z uporabo nosilk, prenosljivih vozičkov in varnostnih povodcev (28). Otroku naj ima pri sebi na potovanju vedno označbo s svojim imenom in kontaktom staršev.

Bolezen časovnih pasov

Bolezen časovnih pasov (angl. *jet-lag*) se lahko razvije pri prečkanju več časovnih pasov. Otroci imajo posledično podrti ritem spanja, kar veča njihovo razdražljivost in utrujenost čez dan ter lahko omejuje potovalne dejavnosti. Lahko se pridružijo tudi neješčnost, prebavne in druge težave. Po prehodu v nov časovni pas naj bo umik prve dni sproščen in umirjen, družina naj čim bolj sledi krajevnemu ritmu in se giblje na svetlem, dnevni počitki naj bodo kratki (29, 30).

Zaščita pred soncem

Eden pomembnejših ukrepov na potovanju je zaščita pred soncem. Starši naj se pozanimajo o indeksu ultravijoličnega (UV) sončnega sevanja na cilju potovanja v času njihovega obiska in temu prilagodijo ukrepe. Otroci naj bodo čim več časa v senci, nosijo pokrivalo in dolga lahka oblačila, v vodi pa UV-majice ali pajace, ki pokrijejo večji del telesa (29). Zaščitne kreme z mineralnim zaščitnim faktorjem vsaj 15 se lahko uporabljajo po šestem mesecu starosti, pri manjših dojenčkih pa le v majhnih količinah na izpostavljenih delih, sicer pa mora biti tak dojenček strogo v senci oz. oblečen v dolga, lahka oblačila (7, 31). Treba je paziti na redne nanose. Odsvetuje se uporaba kombiniranih krem z mineralnim zaščitnim faktorjem in sredstev za odganjanje mrčesa. Prav tako se pri otrocih odsvetuje uporaba sončnih očal.

Nesreče z vodo in utopitve

Otroke je tudi na potovanju treba varovati pred nesrečami z vodo in utopitvami. S seboj na potovanje naj starši vzamejo otrokove plavalne pripomočke in pazijo, da otrok nikoli ni sam ob vodi. Pri bazenih je potrebna previdnost tudi zaradi vprašljivega pravičnega vzdrževanja. V tropskih stoječih in tekočih sladkih vodah je kohanje odsvetovano zaradi morebitne prisotnosti patogenov (7). Na vseh naravnih kopališčih naj

se zaradi nevarnosti vodnih tokov ali nevarnega krajevnega rastlinstva in živalstva družina kopa samo na označenih varnih mestih.

Višinska bolezen

Na višini več kot 2.500 m nad morjem se pri približno tretjini popotnikov razvije višinska bolezen. Otroci so enako ali bolj nagnjeni k nastanku višinske bolezni kot odrasli (32, 33). Lahko se razvije zelo hitro in se kaže z neznačilnimi znaki, kot so bruhanje, neješčnost in razdražljivost, ter jo zato zlahka zamenjamo za druge bolezni (32). Glavobol, slabost in težko dihanje se lahko pojavijo pri starejših otrocih. Ker lahko pride do hitrega napredovanja v pljučni ali možganski edem, morajo starši poznati opozorilne znake teh dveh resnih stanj. Najboljša preventiva višinske bolezni je zelo postopen vzpon, ne več kot 300 m na dan z enim dnevom počitka za vsakih 1.000 m ter upoštevanjem možnosti takojšnje prekinitve vzpona in vrnitve v nižino. Potrebna je skrb za povečano pitje tekočin, saj otroci na višini hitreje dehidrirajo (32). Acetazolamid, ki se pri odraslih uporablja kot zaščita pred pojavom višinske bolezni, ima lahko tudi resne neželene učinke in pri otrocih ni uradno registriran, zato se njegova rutinska uporaba ne priporoča (34).

Stresne reakcije, povezane s potovanjem

Sprememba okolja in nepoznane okoliščine predstavljajo za otroke stresne dejavnike, ki lahko močno vplivajo na njihovo počutje in vedenje na potovanju. Starši naj dobro poskrbijo zase ter prilagodijo ritem potovanja in pričakovanja na potovanje otrokovi starosti. Otrok potrebuje, še posebno v stresnih situacijah, ob sebi starša, ki je zmožen samonadzora, da lahko ustrezno odgovori na otrokove potrebe in čustvene izbruhe, ki se lahko na potovanju zaradi novega okolja pojavijo pogosteje. Otroci

imajo radi poznano rutino, saj jim ta predstavlja potrebno varnost za normalno delovanje. Starejše otroke vnaprej čim bolj seznanimo z okoljem, navadami, hrano in jezikom na cilju potovanja in jih vključimo v načrtovanje potovanja in dejavnosti. Za manjše otroke vzamemo s seboj njihove najljubše igrače ali priljubljene prigrizke (7).

PO POVRATKU DOMOV

Z dobrim upoštevanjem potovalnih nasvetov starši v veliki meri zmanjšajo verjetnost, da bi otrok na ali po potovanju potreboval zdravniško pomoč. Kljub temu ni redko, da otroci v prvih tednih po prihodu domov zbolijo z znaki okužbe, pridobljene na potovanju (35). Če okužba ni burne narave in se razvija počasi oz. ima dolgo inkubacijsko dobo (npr. kožni zajedavci, črevesne okužbe, okužbe s paraziti, malarija itd.), se lahko izrazi tudi več mesecev po prihodu domov (36). Kljub rednemu jemanju profilaktičnih antimalarikov na potovanju lahko otroci zbolijo z malarijo, zato je v prvem letu po prihodu domov vsako vročino pri otroku, ki nima sočasno izraženih drugih patognomoničnih znakov za drugo okužbo, treba jemati resno in izključiti malarijo (in druge potovalne okužbe) (35).

ZAKLJUČEK

Otroci imajo številne lastnosti, zaradi katerih spadajo z vidika ocene zdravstvenih tveganj na potovanju v ogroženo skupino. Ker se vse več družin odloča za potovanje z otroki tudi v bolj eksotične dežele, je nujno, da se starši zavedajo pomena zgodnjega in temeljitega svetovanja. Preventivne ukrepe je treba staršem predstaviti na način, ki jih bo motiviral v zadostni meri, da bodo z njimi na potovanju, ne glede na otrokovo sodelovanje, potrpežljivo in dosledno vztrajali ter sebi in otrokom podarili varno, prijetno in zanimivo potovalno izkušnjo.

LITERATURA

1. Starr M, Hagmann SHF. Travel medicine and the child traveler: Challenges for pediatric health providers in a globalized world. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34: 101644.
2. Keystone JS. Visiting Friends & Relatives: VFR Travel. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
3. Fox TG, Manaloor JJ, Christenson JC. Travel-related infections in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60 (2): 507–27.
4. van Rijn SF, Driessen G, Overbosch D, et al. Travel-related morbidity in children: A prospective observational study. *J Travel Med.* 2012; 19 (3): 144–9.
5. Radsel A. Potovanje z otroki. *Med Razgl;* 2017; 56 (Suppl 2): 47–53.
6. Chen LH, Hochberg NS. The Pretravel Consultation. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
7. Weinberg N, Weinberg M, Maloney SA. Traveling Safely with Infants & Children. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
8. Kohl SE, Barnett ED. What do we know about travel for children with special health care needs? A review of the literature. *Travel Med Infect Dis.* Epub 2019; 34: 101438.
9. Barbeau DN, Rosselot GA, McDevitt SA. Travelers with Chronic Illnesses. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
10. Ducrocq C, Sommet J, Levy D, et al. Children with chronic health disorders travelling to the tropics: A prospective observational study. *Arch Dis Child.* 2016; 101 (11): 1032–6.
11. Rongkavilit C. Immunization for pediatric international travelers. *Pediatr Ann.* 2011; 40 (7): 346–50.
12. Weinberg SM. Vaccine Recommendations for Infants & Children. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
13. Kroger AT, Strikas RA. General Recommendations for Vaccination & Immunoprophylaxis. In: Brunette GV, ed. *CDC Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2017.
14. Carey ME, McCann NS, Gibani MM. Typhoid fever control in the 21st century: Where are we now? *Curr Opin Infect Dis.* 2022; 35 (5): 424–30.
15. Muresu N, Sotgiu G, Are BM, et al. Travel-related typhoid fever: Narrative review of the scientific literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (2): 615.
16. Doan S, Steele RW. Advice for families traveling to developing countries with young children. *Clin Pediatr (Phila).* 2013; 52 (9): 803–11.
17. Ashkenazi S, Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34: 101503.
18. Ashkenazi S, Schwartz E, O'Ryan M. Travelers' diarrhea in children: What have we learnt? *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35 (6): 698–700.
19. NIJZ. Cepljenje proti gripi v sezoni 2022/23 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2022 [Citirano 2023 Mar 20] Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/11/priporocila_navodila_za_cepljenje_proti_gripi_2022_23.pdf
20. Roguski K, Fry A. Influenza. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
21. Wallace RM, Petersen BW, Shlim DR. Rabies. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
22. Mutebi JP, Gimnig JE. Mosquitoes, Ticks, & Other Arthropods. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
23. Tan KR, Arguin PM. Malaria. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2020.
24. Wilder-Smith A. Dengue infections in travellers. *Paediatr Int Child Health.* 2012; 32 (Suppl 1): 28–32.

25. Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, et al. Illness in children after international travel: Analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics*. 2010; 125 (5): e1072–80.
26. Hammond SN, Balmaseda A, Perez L, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73 (6): 1063–70.
27. Krishnan N, Purswani M, Hagmann S. Severe dengue virus infection in pediatric travelers visiting friends and relatives after travel to the Caribbean. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 86 (3): 474–6.
28. Sauber-Schatz ES, Parker EM, Sleet DA, et al. Road & Traffic Safety. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2020.
29. Polli JB, Polli I. Traveling with children: Beyond car seat safety. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91 (6): 515–22.
30. Atkinson G, Henry R, Batterham AM, et al. Jet Lag. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2020.
31. Wanat KA, Norton SA. Sun Exposure. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2020.
32. Rieger M, Algaze I, Rodriguez-Vasquez A. Kids with altitude: Acute mountain sickness and changes in body mass and total body water in children travelling to 3800 m. *Wilderness Environ Med*. 2022; 33 (1): 33–42.
33. Chan CW, Lin YC, Chiu YC, et al. Incidence and risk factors associated with acute mountain sickness in children trekking on Jade Mountain, Taiwan. *J Travel Med*. 2016 Jan 18; 23 (1): tav008.
34. Garlick V, O'Connor A, Shubkin CD. High-altitude illness in the pediatric population: A review of the literature on prevention and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2017; 29 (4): 503–9.
35. Fairley JK. General Approach to the Returned Traveler. In: Brunette GV, ed. *Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2020.
36. Vinček K. Obravava otrok po vrnitvi s tropov. *Med Razgl*. 2017; 56 (Suppl 2): 155–63.

Damjana Koželj¹

Svetovanje nosečnicam in ginekološki nasveti pred potovanjem

Consulting for Pregnant Women and Gynaecological Pre-Travel Advice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovanje, nosečnost, kemoprofilaksa, cepljenje

Vedno več žensk želi tudi med nosečnostjo potovati v bolj oddaljene kraje. Preden odpotujejo, se za nasvete o možnosti, načinu in varnosti potovanja obrnejo na osebnega zdravnika in na izbranega ginekologa. V članku so predstavljeni splošni nasveti, ki jih damo nosečnici pred potovanjem, kdaj in kam sme potovati glede na trajanje in potek nosečnosti, kdaj potovanje odsvetujemo in kaj mora imeti na potovanju s sabo, da bo le-to zanjo in za plod varno. Opisano je, kako naj se izogne nevarnostim in nevarnostim daljšega potovanja z letalom, avtom ali avtobusom, katera cepljenja so priporočljiva in kako se zaščititi pred nalezljivimi boleznimi. Na kratko je tudi predstavljeno, kateri telesni dejavnosti naj se v nosečnosti izogiba. Na koncu so navedeni še kratki ginekološki nasveti za potovanje žensk, ki niso noseče.

ABSTRACT

KEY WORDS: travel, pregnancy, chemoprophylaxis, vaccination

More and more women want to travel abroad, even during pregnancy. They want to get advice about safe travel from either their family doctor or their gynecologist. In this article, we discuss cases in which a trip should be postponed depending on the pregnancy and pregnancy complications. The article also lists the essential items a pregnant woman should always carry with her to travel safely. We outline how to avoid complications from long periods spent sitting on a plane, bus or car. Advice is given on the recommended vaccinations and how to avoid the risk of possible infectious diseases. We also give tips on physical activities that are safe during pregnancy. At the end of the article, some gynecological advice for non-pregnant women is also provided.

¹ Damjana Koželj, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; damjanakozelj72@gmail.com

UVOD

V zadnjih dvajsetih letih, z izjemo treh let pandemije koronavirusne bolezni 2019, so postala potovanja del našega življenja. Temu se ne želijo odreči niti nosečnice, ki od svojega osebnega zdravnika in ginekologa pričakujejo nasvete za varno potovanje. Vedeti moramo, da pride v nosečnosti do fizioloških sprememb v telesu, ki so med potovanjem lahko vsaj nadležne, če ne tudi nevarne. Urgentna stanja v nosečnosti se ob slabi zdravstveni oskrbi lahko končajo tragično, določene bolezni, ki so lahko povezane s potovanjem, pa imajo v nosečnosti hujši potek. Nosečnico moramo zato seznaniti s tem, kdaj, kam in kako lahko potuje ter kdaj mora na potovanju obvezno poiskati zdravniško pomoč. Ženske, ki niso noseče, se pred potovanjem pogosteje soočajo z vprašanji, povezanimi s kontracepcijo, najpogosteje z vprašanjem, kako prestaviti menstruacijo.

SPLOŠNI NASVETI O POTOVANJU MED NOSEČNOSTJO

Za večino zdravih nosečnic je potovanje pred 37. tednom popolnoma varno, sploh, če potujejo po deželah z dobro zdravstveno oskrbo in infrastrukturo. Idealen čas za potovanje je v drugem trimesečju (med 14. in 28. tednom nosečnosti), saj je v tem obdobju najmanj zapletov v povezavi z nosečnostjo. Takrat večinoma že mineta jutranja slabost in bruhanje, zmanjša pa se tudi

možnost spontanega splava. V tem obdobju ima noseča ženska največ energije, pa tudi maternica še ni tako velika, da bi jo ovirala pri gibanju. Pred 28. tednom zelo redko pride do prezgodnjega poroda, preklampsije ali krvavitve zaradi odluščenja posteljice in predležee posteljice (1).

Pred potovanjem se mora nosečnica posvetovati z izbranim ginekologom, ki bo na podlagi anamneze, gestacijske starosti in pregleda ocenil tveganje za potovanje. V primeru dejavnikov tveganja (tabela 1) ji bo potovanje morebiti odsvetoval oz. jo bo poučil, kako prepoznati resne težave, ki zahtevajo takojšnjo strokovno oskrbo (2, 3).

Če ni zares nujno, nosečnicam odsvetujemo potovanja v predele z malarijo, rumeno mrzlico in izbruhi virusa Zika, v odročne predele razvitih držav ter v dežele v razvoju s slabo zdravstveno oskrbo.

Nosečnici, za katero smo ocenili, da je zanjo potovanje varno, povemo, naj ima na potovanju obvezno s sabo:

- materinsko knjižico,
- potrdilo o potrebnih cepljenjih za določeno državo in
- urejeno zdravstveno zavarovanje za tujino, vključno s kritjem zdravljenja nosečniških zapletov in morebitnega prezgodnjega poroda ter zdravljenja nedonošenčka.

Razložimo ji, da se lahko običajne nosečniške težave na potovanju še nekoliko stopnjujejo. V primeru otekanja nog naj več

Tabela 1. Kontraindikacije za potovanje v nosečnosti (3).

Absolutne kontraindikacije	Relativne kontraindikacije
aktivna krvavitev	nepravilna vstava
aktivni porod	zastoj plodove rasti
insuficienca materničnega vratu	anamneza neplodnosti
prezgodnji razpok plodovih ovojev	anamneza ponavljajočih se splavov
sum na izvenmaternično nosečnost	anamneza izvenmaternične nosečnosti
grozeči splav	multipla nosečnost
preeklampsija v sedanji ali prejšnji nosečnosti	predležea posteljica

počiva z dvignjenimi nogami. Zaprtost, ki je v nosečnosti pogosta tudi doma, se na potovanju lahko še poslabša, pri čemer naj si nosečnica pomaga z odvajalnimi svečkami ali sirupom. V prvem trimesečju so pogosti krvavo rjavi izcedki iz nožnice, ki pa ne pomenijo nujno spontanega splava. Če ima rahle krče v trebuhu ali v nogah po tem, ko je bila čez dan bolj dejavna, naj vzame spazmolitik in magnezij ter počiva. V primeru, da se bolečine in krvavitev stopnjujejo, naj poišče strokovno pomoč.

Obvezna je potovalna lekarna, v katero naj poleg običajnih zdravil za popotnike doda še:

- predporodne vitamine in zdravila, ki jih jemlje tudi doma,
- antiemetik (pripravki z ingverjem, metoklopramid),
- antacid (hidrotalcit),
- nožnične antimikotike,
- laksativ in antihemoroidna mazila,
- spazmolitik in
- analgetik (paracetamol, tramadol in metamizol so varni v vseh trimesečjih, v tretjem trimesečju naj ne jemlje nesteroidnih antirevmatikov (NSAR)).

V primeru, da zaradi potovanja dalj časa ne bo imela dostopa do primerne zdravstvene ustanove, naj s sabo vzame še napravo za merjenje krvnega tlaka (3).

Zaradi večje nevarnosti dehidracije in okužbe sečil nosečnicam svetujemo, da uživajo dovolj tekočin (vsaj 2–3 l dnevno). Izogibajo naj se neposredni izpostavljenosti soncu med 11. in 15. uro. Urgentna stanja v nosečnosti se lahko razvijejo nenadoma in so življenjsko ogrožajoča, zato je pomembno, da jo opozorimo na znake in simptome, pri katerih mora na potovanju nujno poiskati strokovno pomoč.

Znaki in simptomi pri nosečnicah, ki zahtevajo pregled pri zdravniku, so (3):

- huda bolečina v trebuhu ali mali medenici, ki po spazmoanalgetičnem zdravljenju ne popusti,

- krvavitev iz nožnice,
- odtekanje plodovnice,
- popadki,
- simptomi preeklampsije (nenavadno otekanje obraza in rok, hud glavobol, motnje vida, povišan krvni tlak, hude bolečine v zgornjem srednjem predelu trebušne stene),
- bruhanje z drisko in dehidracijo ter
- simptomi globoke venske tromboze (GVT), npr. bolj otečena in boleča spodnja okončina enostransko, in simptomi pljučne embolije (nenavadno težko dihanje).

NAČIN POTOVANJA

Ne glede na prevozno sredstvo (avto, avtobus, letalo) svetujemo uporabo varnostnega pasu. Najboljši je čezramenski varnostni pas. Prečni del naj bo nameščen čez ramo, med prsmi, in naj bo nad maternico, spodnji del pa naj bo pod maternico, tik nad stegni, tako da ob zategovanju ne pretisne maternice. Med vožnjo naj nosečnica na vsake dve do tri ure sedenje prekine in se sprehodi, saj se s tem zmanjša možnost GVT.

Potovanje z letalom

Večina letalskih družb dovoli polete nosečnicam do dopolnjenega 36. tedna nosečnosti, če gre za enoplodno nosečnost, pri večplodni nosečnosti pa do 32. tedna, saj se kasneje poveča možnost začetka poroda. Zato večina letalskih družb zahteva potrdilo ginekologa o predvidenem datumu poroda. Nosečnica naj se že pred nakupom letalske vozovnice pozanima o zahtevah prevoznika in glede na njih načrtuje čas potovanja.

Potovanje z letalom je varno tako za nosečnico kot za plod. Za oba je odmerek kozmičnega sevanja, ki ga prejmemo med dolgim poletom, dokazano neškodljiv. Tudi rentgenski varnostni pregledi na letališču niso škodljivi (4).

Zaradi nižjega delnega tlaka kisika v letalu se za približno 10 % zniža nasičenost krvi s kisikom, vendar to za zdravo nosečnico in plod ne predstavlja tveganja,

saj se zaradi večjega hematokrita in ugodnih značilnosti fetalnega hemoglobina pri plodu delni tlak kisika v krvi bistveno ne zmanjša. Težave ima lahko nosečnica s hudo anemijo (hemoglobin pod 75 mg/l), ki ji jo polet zato odsvetujemo, med nujnim poletom pa priporočamo uporabo dodatnega kisika. Da se izogne dehidraciji zaradi nizke zračne vlage v letalu, naj med poletom dovolj pije ter se izogiba kofeinu in alkoholu. Zaradi kongestije nosne in ušesne sluznice imajo nosečnice večkrat težave z izenačevanjem ušesnega pritiska in posledično lahko bolečine v srednjem ušesu (5).

Nosečnice in uporabnice kombinirane hormonske oralne kontracepcije imajo v primerjavi s splošno populacijo večje tveganje za venske tromboembolizme (VTE). Možnost VTE se zaradi mirovanja med daljšim poletom (več kot štiri ure) pa tudi potovanjem z avtom ali avtobusom poveča, še zlasti ob pridruženih dejavnostih tveganja: predhodni VTE, trombofilija, sočasna kronična obolenja (rak, srčno popuščanje, aktivni sistemski lupus eritematosus (SLE), vnetna poliartropatija, kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), nefrotski sindrom, sladkorna bolezen tipa 1 z nefropatijo, srpasta anemija), debelost, kajenje in starost nad 35 let (6, 7).

Splošni ukrepi za preprečevanje GVT za vse nosečnice na daljših poletih so:

- vaje za razgibavanje golenskih mišic,
- pogosto vstajanje in sprehodi ter
- če je le možno, sedež ob prehodu (6).

Dodatni ukrepi za nosečnice, ki imajo pridružena tveganja za GVT, so:

- Podkolenske kompresijske nogavice morajo biti pravilno nameščene.
- Antikoagulantna profilaksa za nizko-molekularnim heparinom (angl. *low molecular weight heparin*, LMWH) ni rutinsko svetovana; zanj se odločimo samo pri številnih pridruženih dejavnostih in po posvetu s posamezno nosečnico, saj so si mnenja in raziskave o uporabi heparina nasprotujoči.

- Uporabe acetilsalicilne kisline za preprečevanje GVT ne svetujemo, mora pa z jemanjem nosečnica nadaljevati, če jo je jemala že pred potovanjem zaradi drugih indikacij (6, 7).

Potovanje z ladjo (križarjenje)

Večina ladjarskih družb ne dovoli potovanja nosečnicam po 28. tednu, zato lahko zahtevajo potrdilo ginekologa o trajanju nosečnosti. Večkrat se na ladji pojavljajo potovalne slabosti in prebavne težave, predvsem zaradi občasnih izbruhov norovirusnih obolenj, večja pa je tudi nevarnost poškodb zaradi padcev ob morebitnih nepričakovanih premikih ladje (3).

TELESNA DEJAVNOST V NOSEČNOSTI

Najpogostejše vprašanje, ki ga nosečnice zastavljajo pred dopustom, je, ali smejo plavati. Smejo. Plavanje je celo priporočljivo, vendar je zaradi morebitnih krčev v nogah potrebno spremstvo še ene osebe. Po končanem plavanju naj se stuširajo in preoblečejo v suhe kopalke. Odsvetujemo kopanje v vročih bazenih in namakanje v masažni kadi zaradi možnosti povišanja telesne temperature (kar škoduje plodu predvsem v prvem trimesečju) in večje možnosti okužbe nožnice. V zadnjem času se pojavlja tudi vprašanje varnosti kopanja v klorirani vodi, vendar škodljivi učinki še niso bili dokazani. Tudi druge zmerne športne dejavnosti so priporočljive. V drugem in tretjem trimesečju naj se izogibajo kontaktnih športov in dejavnosti, kjer je večja verjetnost padcev (smučanje, jahanje, kolesarjenje) (5).

Zaradi nevarnosti dekompresijskega sindroma pri plodu je odsvetovano potapljanje. Tudi pohodništvo nad višino 3.600 m zaradi hipoksije (razen, če je nosečnica na to višino navajena) in odmaknjenosti goratih predelov odsvetujemo (3).

NALEZLJIVE BOLEZNI

Nalezljive bolezni imajo lahko pri nosečnici hujši potek. Med potovanjem moramo biti pozorni na vnetja dihal in sečil, okužbe, pridobljene s hrano in vodo, v primeru potovanja na malarično območje pa tudi na možnost malarije.

Cistitis je pri nosečnici pogost in nezdravljen hitro napreduje v pielonefritis. Posebnost pri nosečnici je, da ob cistitisu nima značilnega občutka pekočega odvajanja vode, zato ga težko diagnosticiramo samo na podlagi simptomov. Pozorna naj bo na barvo urina; če je le-ta temnejši, naj poveča količino zaužite tekočine. Kot preventivo cistitisa svetujemo dobro hidracijo, še posebej v vročem okolju. Ob pojavu ledvenih bolečin in vročine mora takoj poiskati zdravniško pomoč, saj je v primeru pielonefritisa v nosečnosti potrebno parenteralno antibiotično zdravljenje.

Da se nosečnica izogne okužbam, pridobljenim s hrano in vodo, svetujemo enake ukrepe kot za druge popotnike (higiena rok, uživanje varne hrane in vode), ki so opisani v posebnem prispevku Potovalna driska. Pije naj ustekleničeno ali prekuhano vodo, zaradi nevarnosti prirojene golše pri plodu pa naj ne pije jodirane vode (3).

V primeru potovalne driske je nujno takojšnje zdravljenje z oralnimi rehidracijskimi raztopinami. Običajno to zadostuje, v primeru trdovratnejše driske pa je glede na klinično sliko ustrezno antibiotično zdravljenje z azitromicinom.

Hepatitis A in E se širita po fekalno-oralni poti. Hepatitis A v nosečnosti sicer ni pogost, poveča pa možnost odlusčenja posteljice in prezgodnjega poroda v tretjem trimesečju (8). Hepatitis E ima v nosečno-

sti lahko fulminanten potek z jetrno odpovedjo in večjo umrljivostjo tako nosečnice kot ploda, še posebej, če pride do okužbe v tretjem trimesečju (9).

S hrano pridobljeni sta tudi okužba s *Toxoplasma* spp. in *Listeria* spp. Sploh slednja je povezana z večjim tveganjem za spontani splav, mrtvorojenost in kongenitalno okužbo ploda. Zato naj se vsaka nosečnica (ne samo na potovanju) izogiba uživanju nepasteriziranih sirov in surovega oz. ne dobro pečenega mesa ter neoprane surove zelenjave. Parazitske okužbe so v nosečnosti redkejše; helminti v nosečnosti običajno povzročijo blago okužbo, tako da zdravljenje ni potrebno, medtem ko okužba s praživalmi, kot so *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica* in *Cryptosporidium* spp., večinoma zahtevajo posebno zdravljenje, saj povzročajo akutni gastroenterokolitis s hudo dehidracijo in kronično malabsorpcijo, ki lahko povzroči zastoj rasti ploda v maternici (3).

MALARIJA

Ker ima malarija v nosečnosti hujši potek in večjo umrljivost tako matere kot ploda, se potovanje na malarično območje nosečnicam odsvetuje, saj nobena profilaktična metoda ni 100-% zanesljiva. V nosečnosti so značilni večja parazitemija s hudo anemijo in hipoglikemijo, cerebralna malarija in sindrom dihalne stiske pri odraslem (angl. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS). Zaradi sekvestracije plazmodijev v posteljici lahko pride do odlusčenja in posledične smrti ploda, prezgodnjega poroda ali splava (10, 11).

V primeru, da potovanja ne more položiti, nosečnici svetujemo običajne ukrepe za preprečevanje pikov komarja (sredstva za odganjanje mrčesa, dolgi rokavi, mreže

Tabela 2. Zdravila izbora za preprečevanje malarije pri nosečnicah.

Zdravilo	Način jemanja
Klorokin	300 mg enkrat tedensko (teden pred potovanjem in še štiri tedne po njem)
Meflokin (Lariam®)	250 mg enkrat tedensko (en teden do dva pred potovanjem in štiri tedne po njem)

proti komarjem) in obvezno kemoprofilakso. Zdravili izbora za nosečnice sta v vseh trimesečjih klorokin in meflokin, odvisno od odpornosti na področju, kamor potuje (tabela 2). Doksiciklin je kontraindiciran zaradi teratogenega učinka na plod v drugem in tretjem trimesečju, primakin zaradi možnosti hemolitične anemije pri plodu, atovakon-progvaniil pa ni priporočljiv zaradi pomanjkljivih podatkov o učinkih na plod (3).

CEPLJENJA V NOSEČNOSTI

Pred potovanjem nosečnici svetujemo cepljenje, ki je priporočeno za cilj potovanja, in je varno tako zanjo kot za plod. Cepi naj se vsaj dva tedna pred potovanjem. Najbolje je, če je cepljenja opravila že pred nosečnostjo (3).

Nosečnici vedno (tudi doma) po 25. tednu nosečnosti svetujemo cepljenje proti tetanusu, davici in oslovskemu kašlju. Priporočeno je tudi cepljenje proti gripi. Cepljenja proti hepatitisu A in B ter meningokoku so v nosečnosti varna – svetujemo jih vedno, kadar potuje na ogroženo območje. Tudi pri inaktiviranem cepivu proti poliovirusu ni opisanih škodljivih učinkov na plod, vendar ga svetujemo le, kadar ženska potuje na področje z visoko prevalenco. V nosečnosti lahko varno prejme tudi poekspozicijsko cepivo proti steklini. Le v primeru, da bo na potovanju izpostavljena zelo velikemu tveganju ugriza stekle živali, svetujemo predhodno cepljenje (3).

Kontraindicirana so vsa živa cepiva (rdečke, ošpice, mumps, norice), izjema je le rumena mrzlica. V primeru, da nosečnica ne more odložiti potovanja na območje z rumeno mrzlico (kar ji sicer svetujemo) in menimo, da je tveganje za okužbo večje od tveganja zapletov zaradi cepljenja, ji ga priporočimo. Ker nosečnost spremeni imunski odgovor, je po cepljenju smiselno serološko testiranje za spremljanje odgovora na cepivo. V primeru, da nosečnica ni imuna na ošpice in norice, je po stiku smiselna poekspozicijska zaščita z imunoglobulini

v šestih oz. desetih dneh oz. čim prej. Za varnost cepljenja proti tifusu in japonskemu encefalitisu ni na voljo dovolj podatkov, zato še ni jasnih priporočil (3).

GINEKOLOŠKO SVETOVANJE Prestavitev menstruacije

Med potovanjem je menstruacija lahko zelo moteča, zato jo ženske pogosto želijo prestaviti. Za to obstaja več načinov.

Če ženska že jemlje kontracepcijske tablete, je prestavitev menstruacije zelo enostavna. Ko konča z jemanjem tablet z aktivno učinkovino, naj ne naredi običajnega premora, med katerim dobi menstruacijo, temveč le nadaljuje z novo škatlico. Dokler bo jemala tablete z aktivno učinkovino, menstruacije ne bo imela. Neprekinjeno jih lahko jemlje tudi do tri mesece. V primeru, da uporablja hormonski nožnični obroček NuvaRing®, ga lahko pusti v nožnici štiri tedne (namesto običajnih treh tednov) in tako menstruacijo prestavi za en teden, lahko pa po treh tednih brez premora vstavi nov obroček za nadaljnje tri tedne (6).

Če ne jemlje kontracepcije in ima redne menstruacije, naj si menstruacijo prestavi z gestageni, za katere ni kontraindikacij. Pri nas so v ta namen trenutno na voljo tablete noretisterona, ki jih lahko predpiše tudi osebni zdravnik. Tri dni pred pričakovano menstruacijo začne jemati dvakrat po eno tableto in jih jemlje, dokler ne želi imeti menstruacije, vendar načeloma ne več kot 14 dni. Večina žensk dobi menstruacijo v treh dneh po prenehanju jemanja gestagenov (6).

Če ne jemlje kontracepcije in ima zelo neredne menstruacije, naj se o načinu predavitve posvetuje z ginekologom (6).

Uporaba kontracepcije

Če ženska že dalj časa uporablja določeno vrsto kontracepcije in z njo nima težav, naj je pred potovanjem ne menja. Pozorna naj bo, če potuje v drug časovni pas (predvsem z večurnim pomikom ure nazaj), saj lahko

tabletko, če jo jemlje vedno ob določeni uri, vzame s kar nekajurnim zamikom, kar lahko zmanjša učinkovitost. S tega stališča sta najboljša načina kontracepcije hormonski nožnični obroček in transdermalni obliž, ki sta zelo priporočljiva za ženske, ki pogosto potujejo (12).

Druge ginekološke težave

Na potovanju se predvsem po kopanju v bazenih ali po uporabi antibiotikov in padcu odpornosti lahko pojavijo glivični vaginitisi. Ti se kažejo s povečanim sirastim izcedkom iz nožnice in srbenjem spolovila. V tem primeru naj si ženska v nožnico nanese antimikotično kremo ali vstavi globule, ki jih dobi v prosti prodaji, in naj jih ima s sabo v potovalni lekarni. Če simptomi v nekaj dneh ne izzvenijo, je potreben ginekološki pregled, ki naj ga opravi tudi v primeru, da je izcedek močno smrdeč ali

če so ob tem prisotne še bolečine v spodnjem delu trebuha (13).

Kadar ima ženska že doma večkrat ginekološke težave, naj se pred potovanjem posvetuje z ginekologom.

ZAKLJUČEK

Za zdrave nosečnice z enoplodno nosečnostjo pred 36. tednom nosečnosti, ki v sedanji in predhodnih nosečnostih niso imele težav, je potovanje varno. Kljub temu jim svetujemo, da si izberejo države z dobro zdravstveno oskrbo, saj lahko pride do zapletov v nosečnosti precej nepričakovano. Ne priporočamo potovanja v predele z malarijo in rumeno mrzlico, če pa se temu ne morejo izogniti, naj se strogo držijo vseh preventivnih ukrepov, vključno s kemoprofilakso in cepljenji. Tudi potovanje z letalom je varno, če se držijo navodil za preprečevanje GVT.

LITERATURA

1. ACOG: Travel during pregnancy [internet]. Washington, DC: American College of Obstetrics and Gynaecology; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/travel-during-pregnancy>
2. Hezelgrave NL, Whitty CJM, Shennan AH, et al. Advising on travel during pregnancy. *BMJ*. 2011; 342: d2506
3. CDC: Pregnant travelers [internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/family-travel/pregnant-travelers>
4. ACOG: Air travel during pregnancy [internet]. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; c2023 [citirano 2023 Mar 2]. Dosegljivo na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/08/air-travel-during-pregnancy>
5. RCOG: Air travel and pregnancy [internet]. London: Royal College of Obstetrics and Gynaecology; c2023 [citirano 2023 Mar 2]. Dosegljivo na: <https://www-temp.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/scientific-impact-papers/air-travel-and-pregnancy-scientific-impact-paper-no-1/>
6. CDC: Deep vein thrombosis & pulmonary embolism [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-by-air-land-sea/deep-vein-thrombosis-and-pulmonary-embolism>
7. RCOG: Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium [internet]. London: Royal College of Obstetrics and Gynaecology; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/reducing-the-risk-of-thrombosis-and-embolism-during-pregnancy-and-the-puerperium-green-top-guideline-no-37a/>
8. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006; 130 (4): 1129–34.
9. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virology*. 2020; 17 (1): 73.
10. CDC: Malaria, intermittent preventive treatment of malaria for pregnant women (IPTp) [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/iptp.html
11. Uneke CJ. Impact of placental Plasmodium falciparum malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub-Saharan Africa: II: Effects of placental malaria on perinatal outcome; *Malaria and HIV*. *Yale J Biol Med*. 2007; 80 (3): 95–103.
12. Pinter B. Biološki učinki spolnih hormonov. In: Meden HV, ed. *Zdravljenje s hormoni v ginekologiji*. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino, 2002. p. 75–87.
13. ACOG: FAQs, vaginitis [internet]. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; c2023 [citirano 2023 Mar 15]. Dosegljivo na: [https://www.acog.org/womens-health/faqs/vaginitis#:~:text=What%20is%20vaginitis%3F,gynecologists%20\(ob%2Dgyns\)](https://www.acog.org/womens-health/faqs/vaginitis#:~:text=What%20is%20vaginitis%3F,gynecologists%20(ob%2Dgyns))

Tereza Rojko¹

Popotniki z imunsko oslabeledostjo

Immunocompromised Travelers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: popotnik z imunsko oslabeledostjo, potovalna medicina, cepljenje, kemoprofilaksa

V času izrazitega porasta števila svetovnih in avanturističnih potovanj narašča tudi število popotnikov z imunsko oslabeledostjo. Po presaditvi čvrstih organov potuje približno tretjina oseb, predvsem prejemniki jeter in ledvic, po podatkih druge raziskave pa jih skoraj polovica potuje v kraje z visokim tveganjem za okužbe. Zaradi imunske oslabeledosti gre za svojevrstno skupino popotnikov, pri katerih je ključno pravočasno in ustrezno načrtovanje potovanja, svetovanje in upoštevanje ukrepov za zmanjšanje prenosa okužb, pravočasno cepljenje in primerno ukrepanje v primeru bolezni. Zavedati se moramo, da so temeljna bolezen in imunosupresivna zdravila lahko razlog za slabšo učinkovitost in toksičnost nekaterih cepiv, potrebna pa je previdnost tudi zaradi možnih součinkovanj z bolnikovimi rednimi zdravili. V prispevku so na kratko povzeta priporočila glede cepljenja in kemoprofilakse pri tej skupini popotnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: immunocompromised traveler, travel medicine, vaccination, chemoprophylaxis

In the era of increasing global and adventure traveling, immunocompromised patients are no exception. Around one third of solid transplant recipients (mostly liver and kidney recipients) reported traveling after the transplantation, while almost half of them traveled to high infection risk destinations as reported in another study. Immunocompromised patients are a specific group of travelers, and timely and appropriate planning of the travel, adherence to preventive measures, vaccinations and appropriate treatment in case of infection are crucial. We have to be aware that the underlying disease and immunosuppressive medication can cause lower efficiency and toxicity of some vaccines, while interactions between medications and regular medicine are also possible. The following article summarizes recommendations regarding vaccination and chemoprophylaxis in this group of patients.

¹ Doc. dr. Tereza Rojko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Zaradi napredkov medicine, ki so omogočili povečano število presaditev čvrstih organov (PČO), presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) ter razvoj novih zdravil na področju onkologije in sistemskih vnetnih bolezni, izrazito narašča število bolnikov in s tem tudi popotnikov z imunsko oslabelostjo (IO). Popotniki z IO imajo povečano tveganje za razvoj oportunističnih okužb (tako običajnih kot za cilj potovanja značilnih) in težji potek s potovanjem povezanih okužb. Hkrati pa je odgovor na cepljenja v tej skupini bolnikov pogosto oslabiljen, nekatere vrste cepiv (živa cepiva) so kontraindicirana, pri predpisu zdravil (npr. kemoprofilakse za malarijo) pa je potrebna previdnost zaradi možnih součinkovanj (1). Zato je potovanje, še posebno na področja s povečano verjetnostjo za okužbe (Azija, Srednja in Južna Amerika, Afrika, Bližnji vzhod) in s slabšo dostopnostjo kakovostne zdravstvene oskrbe, v tej skupini popotnikov smiselno pravočasno načrtovati in v določenih primerih tudi odsvetovati. Pomembno je ustrezno pravočasno cepljenje in upoštevanje ostalih ukrepov za zmanjšanje okužb (2).

POGOSTOST POTOVANJ BOLNIKOV Z IMUNSKO OSLABEOSTJO IN OBOLEVNOST, POVEZANA S POTOVANJEM

V raziskavi klinike Mayo (Mayo Clinic) v ZDA so po PČO 303 prejemniki izmed 1.130 (27 %) potovali izven ZDA in Kanade; pri tem je kar 6 % oseb poročalo o potovanju v prvem letu po presaditvi. Najpogosteje so potovali prejemniki jeter, nato prejemniki ledvic. Skoraj polovica izmed popotnikov po PČO (49 %) je potovala v predele z visokim tveganjem za okužbe (Azija, Srednja in Južna Amerika, Afrika, Bližnji vzhod). Velika večina popotnikov po PČO (96 %) pred potovanjem ni iskala nasvetov glede zdravstvenih tveganj, povezanih s potovanjem, v predelih, endemičnih za malarijo, pa je antimalarično profilakso prejemalo le 21 %

popotnikov po PČO. Med potovanjem v predele z nizkim tveganjem za okužbe je 6,1 % popotnikov po PČO (enak delež kot pri ostalih popotnikih) zbolelo za boleznijo, zaradi katere so iskali zdravniško pomoč, v primeru potovanja v predele z visokim tveganjem za okužbe pa je bil delež zbolelih popotnikov po PČO višji (18,4 %) kot pri popotnikih, ki so potovali v predele z manjšim tveganjem za okužbe (6 %) (p-vrednost je 0,04). Popotniki po PČO so najpogosteje zboleli z okužbami zgornjih dihal, zaplet, povezan s presajenim organom, pa se je razvil pri dveh bolnikih (3).

Čeprav pričakujemo povečano zdravstveno tveganje pri popotnikih z IO, je podatkov iz raziskav malo. Tako so v raziskavi iz Švice ugotovili pomembno poslabšanje zdravstvenega stanja kot posledico potovanja pri 9 od 116 bolnikov z IO (7,8 %) in pri 2 od 116 kontrolnih preiskovancev (1,7 %; razmerje obetov (angl. *odds ratio*, OR) je 4,8; 95-% interval zaupanja (angl. *confidence interval*, CI) je 1,01–22,7; p-vrednost je 0,048). Pri bolnikih z IO je šlo v večini primerov (pet od devetih bolnikov) za okužbe (4).

RAZDELITEV POPOTNIKOV Z IMUNSKO OSLABEOSTJO GLEDE NA STOPNJO IN VRSTO IMUNSKE OSLABEOSTI

Bolniki z IO predstavljajo izrazito raznoliko skupino bolnikov, ki jih (predvsem glede priporočil za cepljenje) po stopnji IO lahko delimo v tri skupine: bolniki brez pomembne IO, bolniki z omejeno IO in bolniki s hudo IO. Pri bolnikih s hudo IO v grobem velja, da so živa cepiva (cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, cepivo proti noricam, cepivo proti rumeni mrzlici ...) kontraindicirana, zaradi slabše zaščite po cepljenju z inaktiviranimi cepivi pa je v določenih okoliščinah kljub cepljenju smiselno poseči tudi po pred- in poizpostavitveni profilaksi z imunoglobulini. Pri bolnikih z omejeno IO je odločitev glede cepljenja vezana na vrsto temeljne bolezni oz. motnje imunosti. Pri bolnikih brez pomembne

IO živa cepiva načeloma niso kontraindicirana, priprava pred potovanjem pa je enaka kot pri osebah z ohranjeno imunostjo (5).

Bolniki brez pomembne imunske oslabelosti

Med bolnike brez pomembne IO sodijo (5):

- bolniki, ki prejemajo manj kot 16 mg metilprednizolona (20 mg prednizolona) dnevno oz. so na nadomestnem zdravljenju s hidrokortizonom, prejemajo inhalacijsko ali lokalno zdravljenje z glukokortikoidi (npr. dajanje glukokortikoidov intraartikularno) oz. je od zdravljenja z visokimi odmerki glukokortikoidov (metilprednizolon več kot 16 mg dnevno) preteklo več kot en mesec,
- bolniki, okuženi s HIV, brez hude IO,
- popotniki z rakom v anamnezi, ki so zaključili zdravljenje s kemoterapijo pred vsaj tremi meseci in so v remisiji – poznati je treba natančno shemo kemoterapije, ki jo je bolnik prejemal (pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (angl. *immune checkpoint inhibitors*) ali nekaterimi biološkimi zdravili, pomembna IO lahko traja dlje, zato je svetovan posvet z lečečim onkologom),
- bolniki po PKMC ali prejemniki celic T, ki izražajo himerne antigenske receptorje (angl. *chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T*), pri katerih je od presaditve minilo več kot dve leti in ne gre za aktivno bolezen ali bolezen gostitelja proti presadku, in
- bolniki z avtoimunimi boleznimi (npr. kronična vnetna črevesna bolezen, revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus) brez imunosupresivnega zdravljenja.

Bolniki z omejeno imunsko motnjo

Med bolnike z omejeno imunsko motnjo sodijo (5):

- bolniki z asimptomatsko HIV-okuzbo in številom celic z označevalcem pripadnosti 4 (angl. *cluster of differentiation 4, CD4*) 200–499/mm³,
- bolniki z multiplo sklerozo (MS) in

- bolniki z drugimi kroničnimi boleznimi oz. stanji (asplenija, pomanjkanje komplementa, kronična ledvična bolezen).

Pri bolnikih z MS je cepljenje z inaktiviranimi cepivi za gripo, hepatitis B, človeški papilomavirus in tetanus varno, ni pa svetovano med zagonom bolezni. Za ostala inaktivirana cepiva ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti, so pa načeloma varna. Živa cepiva so kontraindicirana pri bolnikih z MS, ki so zdravljeni z imunosupresivno terapijo, kot so mitoksantron, azatioprin, metotreksat, ciklofosamid, glukokortikoidi in/ali biološka zdravila (natalizumab, alemtuzumab...). Čeprav ni dovolj raziskav, glatiramer acetata in interferona strokovnjaki za MS ne uvrščajo med imunosupresive in cepljenje z živimi cepivi ni odsvetovano. Zaradi možnega poslabšanja simptomov MS po cepivu proti rumeni mrzlici se pred odločitvijo o cepljenju s tem cepivom priporoča še posvet z lečečim nevrologom (5).

Med bolnike z omejeno motnjo imunosti sodijo tudi bolniki z asplenijo, bolniki s pomanjkanjem komplementa in bolniki, zdravljeni z biološkim zdravilom ekolizumab (zaviralec komponente komplementa C5). V tej skupini bolnikov ni zadržkov proti cepljenju z živimi cepivi, ne glede na potovanje pa je potrebno cepljenje proti okužbi z bakterijami z ovojnico (pnevmokok, meningokok, hemofilus influence tipa b). Bolnikom z asplenijo je smiselno za potovanje predpisati širokospektralni antibiotik (običajno amoksicilin s klavulansko kislino), ki naj ga pričnejo prejemati takoj v primeru vročine ali drugih znakov okužbe. Čim prej naj poiščejo ustrezno zdravniško pomoč. Potovanje na področja, kjer takojšnja kakovostna zdravniška pomoč ni dostopna, je tem bolnikom odsvetovano (5).

Bolniki s hudo imunsko oslabelostjo

Med bolnike s hudo IO (po nekaterih opredelitvah zmerno do hudo IO) sodijo (seznam

vključuje večino bolnikov s hudo IO, ne pa vseh) (5, 6):

- bolniki z aktivno levkemijo, limfomom ali aplastično anemijo,
- bolniki dve leti ali manj po PKMC ali po zdravljenju s CAR-T,
- bolniki več kot dve leti po PKMC z boleznijo presadka proti gostitelju oz. bolniki več kot dve leti po PKMC, ki še prejemajo imunosupresivno zdravljenje,
- bolniki z razširjeno rakavo boleznijo,
- bolniki po nedavni radioterapiji,
- bolniki, zdravljeni z zaviralci imunskih kontrolnih točk (zdravljenje avtoimunskih zapletov povzroča IO),
- bolniki s prirojenimi imunskimi motnjami,
- bolniki po PČO,
- bolniki, okuženi s HIV in številom celic CD4 manj kot 200/mm³, ali bolniki z AIDS in
- bolniki, ki prejemajo:
 - visoke odmerke glukokortikoidov (2 mg/kg oz. 20 mg prednizona oz. 16 mg metilprednizolona dnevno) več kot dva tedna,
 - alkilirajoča zdravila (npr. ciklofosamid),
 - antimetabolite (npr. azatioprin, metotreksat, 6-merkaptopurin),
 - zdravila, povezana s presaditvijo – PČO ali PKMC (kalcinevrinski zaviralci, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), mikofenolat mofetil, azatioprin ...),
 - zdravila, ki se uporabljajo za kemoterapijo (kar se tiče zaviralcev imunskih kontrolnih točk, še ni dovolj podatkov; za zdaj se cepljenje z živimi cepivi ne priporoča),
 - zaviralce dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) in
 - druga zdravila, ki povzročajo zmanjšanje števila limfocitov: timoglobulin, protitelesa proti označevalcu pripadnosti 52 (angl. *cluster of differentiation 52 antibody*, anti-CD52) (tj. alemtuzumab), protitelesa proti označevalcu pripadnosti 20 (angl. *cluster of differentiation*

20 *antibody*, anti-CD20; npr. rituksimab, obinituzumab) in nekatera druga biološka zdravila.

Pri bolnikih s hudo IO so odsvetovana cepljenja z živimi cepivi, imunski odgovor na inaktivirana cepiva pa je večinoma oslabljen. V primeru, da potovanje ni nujno, se svetuje prestavitev potovanj v bolj tvegane predele na čas, ko je IO manjša (na primer leto dni po PČO, dve leti po PKMC ...). V primeru, da bolnik načrtuje potovanje po uvedbi imunosupresije (npr. PČO), je cepljenje s cepivi, ki so indicirana za te popotnike, zaradi boljše učinkovitosti in varnosti smiselno pred uvedbo imunosupresije, in sicer cepljenje z inaktiviranimi cepivi vsaj 14 dni pred uvedbo imunosupresije ter cepljenje z živimi cepivi vsaj 28 dni pred uvedbo imunosupresije. Bolniki s kronično limfocitno levkemijo imajo slab protitelesni odziv že v začetku bolezni in je cepljenje redko učinkovito, pri bolnikih po PKMC pa je potrebna ponovitev vseh cepljenj (inaktivirana cepiva se dajejo 6 mesecev po PKMC, živa pa ob odsotnosti imunosupresivnega zdravljenja 24 mesecev po PKMC) (5).

Čas po ukinitvi imunosupresivnih zdravil, po katerem je cepljenje z živimi cepivi varno, je poleg vrste IO odvisen tudi od vrste cepiva. Po zaključku kemoterapije, obsevanja in zdravljenja z večino imunosupresivnih zdravil je z dajanjem živih cepiv treba počakati tri mesece, po zdravljenju z nekaterimi biološkimi zdravili, ki povzročajo zmanjšanje števila limfocitov (npr. anti-CD20, anti-CD52), vsaj eno leto, po zaključku zdravljenja z visokimi odmerki glukokortikoidov pa en mesec. Čeprav ni natančnih podatkov, večina strokovnjakov priporoča, da z uvedbo imunosupresije počakamo mesec dni po cepljenju z živimi cepivi, prav tako je cepljenje z živimi cepivi odsvetovano manj kot štiri tedne pred PČO (5).

CEPLJENJA, POVEZANA S POTOVANJI

Več raziskav je pokazalo, da je serokonverzija po enem odmerku cepiva proti hepatitisu A pri bolnikih z IO manj pogosta kot pri ostalih ljudeh (5, 7). Poleg tega so v nekaterih skupinah bolnikov z IO po cepljenju ugotovili tudi hitrejši upad titra značilnih protiteles – zaščitni titer protiteles proti hepatitisu A (več kot 33 mIU/ml) dve leti po cepljenju je bil prisoten le pri 59 % bolnikov po presaditvi jeter in pri 26 % bolnikov po presaditvi ledvice, v primerjavi s 100 % zdravih oseb (8). Pri osebah z ohranjeno imunostjo dva odmerka cepiva zagotovita več kot 20-letno zaščito, pri skupini bolnikov z IO pa je to vprašljivo (1). Če je do potovanja dovolj časa, je smiselno cepiti bolnike z IO z dvema odmerkoma cepiva v razmiku 6–12 mesecev, zaradi hitrejšega upada značilnih protiteles pa se svetuje še dodaten odmerek cepiva dve leti po cepljenju (2, 9). Za bolnike, ki morajo na potovanje prej, se priporoča dvojni odmerek cepiva proti hepatitisu A, ki mu sledi poživitveni odmerek čez šest mesecev (6, 10). V primeru neodložljivega potovanja se pri bolnikih s hudo IO poleg enega odmerka cepljenja proti hepatitisu A priporoča tudi pasivna zaščita z imunoglobulini; odmerek in možne ponovitve odmerka imunoglobulinov so odvisni od časa potovanja. V primeru, da bolnik po PČO zaradi hipogamaglobulinemije redno prejema imunoglobuline, dodaten odmerek imunoglobulinov ni smiseln (enako velja tudi za ošpice in norice) (2, 6).

Pri bolnikih z IO lahko trebušni tifus (okužba z bakterijo *Salmonella enterica* serotip *typhi*) poteka z zapleti, zato se pred potovanjem v endemična področja priporoča cepljenje z inaktiviranim polisaharidnim cepivom (TyphimVi®), cepljenje z živim oslabljenim oralnim cepivom pa je v tej skupini popotnikov kontraindicirano. Podatkov o imunskem odgovoru in učinkovitosti cepljenja pri bolnikih z IO ni na voljo, tudi pri zdravih popotnikih pa

je zaščita po cepljenju manj zadovoljiva (50–80 %) (6, 11).

Za popotnike, ki potujejo v predele sveta, kjer je še prisotna otroška paraliza, in so bili v otroštvu cepljeni proti otroški paralizi, se priporoča dajanje poživitvenega odmerka inaktiviranega cepiva proti otroški paralizi in ponovno cepljenje vsakih deset let (12, 13). Odgovor na cepljenje pri bolnikih po presaditvi ledvice se je izkazal kot primerljiv zdravim popotnikom. Peroralno živo cepivo proti otroški paralizi (oralno cepivo proti poliovirusu ali Sabinovo cepivo) je pri bolnikih z IO in osebah, ki z bolniki z IO živijo v skupnem gospodinjstvu, zaradi možnega razvoja cepljenju pridružene oblike poliomielitisa kontraindicirano (13).

Cepljenje proti meningokoku je indicirano za vse popotnike, ki potujejo na področja, kjer poteka izbruh meningokokne bolezni, ali v države t. i. meningitisnega pasu v subsaharski Afriki (predvsem v sušni dobi med decembrom in junijem), in za romarje na Hajj in/ali Umro v Savdsko Arabijo, ki potrebujejo dokazilo o cepljenju. Pri bolnikih z IO, pri katerih je potrebno cepljenje proti meningokoku, se priporoča cepljenje s konjugiranim štirivalentnim cepivom (angl. *tetravalent meningococcal conjugate vaccine*, MCV-4), ki zaščiti proti serotipom A, C, Y in W-135 meningokoka. Pri bolnikih z IO sta priporočena dva odmerka (6). V primeru potovanja v predele s povečanim tveganjem za okužbo z meningokokom B je smiselno tudi cepljenje proti meningokoku B; potrebni so poživitveni odmerki (2, 13).

Rumena mrzlica je virusna hemoragična vročica z visoko smrtnostjo (20 %), ki je endemična v tropskih področjih Južne Amerike in subsaharske Afrike. Potovanje v te predele sveta se osebam z IO, predvsem necepljenim, odsvetuje. Proti rumeni mrzlici je za zdaj na voljo le živo cepivo, ki je pri popotnikih z IO kontraindicirano zaradi možne življenjsko ogrožajoče, s cepilnim

virusom povzročene viscerotropne ali nevro-tropne bolezni (14). Dodaten neodvisen dejavnik tveganja za razvoj s cepljenjem povezane viscerotropne bolezni je tudi nepravilno delovanje priželjca (15). V primeru vnaprej predvidenega potovanja v endemične predele je smiselno cepljenje pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, če je to časovno sprejemljivo – za časovni okvir cepljenja glede na imunosupresivno zdravljenje veljajo enaka priporočila kot pri ostalih bolnikih, navedena v začetku prispevka. Pri teh popotnikih je pred samim potovanjem smiselna tudi določitev prisotnosti značilnih nevtralizacijskih protiteles proti rumeni mrzlici (13). V raziskavi bolnikov po PČO, ki so bili cepljeni proti rumeni mrzlici pred presaditvijo (mediana (Me) je 10 let; razpon 0–31 let), je imelo po presaditvi (Me je 3 leta; razpon 0,2–20 let) prisotna protitelesa proti rumeni mrzlici 98 % (52 od 53) bolnikov (16). V primeru, da je potovanje neizogibno, se svetuje potovanje v dobi, ko je možnost okužbe nižja, ter strogo izogibanje pikom komarjev (13).

Cepljenje proti japonskemu encefalitisu je indicirano v primeru potovanja v podeželske endemične predele Azije, predvsem v času povečanega prenosa virusa. Priporoča se cepljenje z dvema odmerkoma inaktiviranega cepiva v razmaku štirih tednov. V primeru ponovnega potovanja v visoko tvegane predele je po več kot letu dni od prvega odmerka potreben poživitveni odmerek (2). Cepivo, ki je dostopno v nekaterih azijskih državah, lahko vsebuje žive viruse in je za popotnike z IO kontraindicirano (13).

Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) priporoča predizpostavitveno profilakso proti steklini s tremi odmerki cepiva vsem popotnikom z velikim tveganjem za izpostavitve steklini na potovanju (17). V primeru izpostavitve steklini se pri popotnikih z IO, ki niso bili cepljeni proti steklini, priporoča cepljenje s petimi in ne le štirimi odmerki cepiva kot pri ostalih popotnikih (poizpo-

stavitvena profilaksa). Tako po pred- kot poizpostavitveni profilaksi se priporoča določitev titra nevtralizirajočih protiteles od dva do štiri tedne po zadnjem odmerku cepiva in glede na stanje po potrebi dajanje dodatnega odmerka cepiva (13). Ker popotniki z IO morda ne razvijejo primerne imunskega odgovora na cepivo proti steklini, se po izpostavitvi priporoča dajanje hiperimunih gamaglobulinov vsem popotnikom z IO, tudi če so bili predhodno že cepljeni (2). Med cepljenjem se priporoča zmanjšanje ali celo ukinitve imunosupresivne terapije, če je to mogoče (13).

Rutinska cepljenja

Predpotovalni posvet s popotnikom z IO naj bo tudi priložnost za preverbo že opravljenih rutinskih cepljenj (2).

Čeprav je tetanus med popotniki redek, se pred potovanjem priporoča cepljenje vseh popotnikov, če je od zadnjega cepljenja minilo več kot deset let (2). Pri popotnikih z IO pa se zaradi hitrejšega upada titra protiteles svetuje skrajšanje časovnega obdobja za poživitveni odmerek na pet let (13). Poživitveni odmerek cepiva proti davici se pri vseh popotnikih svetuje v primeru potovanja v predele, kjer je bolezen prisotna, če je od zadnjega cepljenja minilo več kot deset let (2, 13). Pri popotnikih z IO, ki so bili v preteklosti cepljeni proti oslovskemu kašlju, se priporoča poživitveni odmerek s kombiniranim cepivom proti davici, tetanusu in acelularnim cepivom proti oslovskemu kašlju (angl. *diphtheria, tetanus and acellular pertussis*, DTapP). Izsledkov raziskav o cepljenju z DtapP pri osebah z IO za zdaj sicer še ni na voljo (13).

Priporočljivo je vsakoletno cepljenje oseb z IO proti gripi. V primeru potovanja v tropske predele, kjer je gripa prisotna vse leto, oz. v predele, kjer je gripa prisotna v času potovanja, se vsem popotnikom priporoča ponovitev cepljenja proti gripi, če je od zadnjega odmerka minilo več kot 12 mesecev, pri popotnikih z IO pa je smisel-

no skrajšanje tega časovnega obdobja na 6 mesecev (6). Živo oslABLJENO intranazalno cepivo proti gripi je pri bolnikih z IO kontra-indicirano (13).

Pri osebah z IO se ne glede na potovanje priporoča cepljenje proti invazivnim pnevmokoknim okužbam s konjugiranim 13-valentnim cepivom (angl. *13-valent pneumococcal protein-conjugate vaccine*, PCV-13) ali 15-valentnim cepivom (angl. *15-valent pneumococcal protein-conjugate vaccine*, PCV-15), čez najmanj osem tednov pa še s 23-valentnim polisaharidnim cepivom (angl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*, PPV-23) (13). V primeru uporabe na novo dostopnega 20-valentnega cepiva (angl. *20-valent pneumococcal protein-conjugate vaccine*, PCV-20) po mnenju Svetovalnega odbora za cepljenje (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) ter ameriškega Centra za nadzor in preprečevanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) dodatni odmerek PPV-23 tudi pri osebah z IO ni potreben, vendar ga nekateri kljub temu priporočajo (18).

Cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam je živo oslABLJENO cepivo, zato se pri osebah z IO ne priporoča. Pri popotnikih z IO je smiselno določanje prisotnosti protiteles proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam pred potovanjem. V primeru potovanja v predele, endemične za ošpice, se za kratkotrajno zaščito pred okužbo pri imunsko oslABLJENIH bolnikih lahko uporabi imunoglobuline, enako v primeru negativne serologije proti noricam. Za zaščito pred noricami (predvsem v primeru pozitivne profilakse) se lahko uporabi tudi protivirusna zaščita. Cepljenje proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam se lahko opravi pri bolnikih z ledvično ali jetrno boleznijo, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in aspleničnih bolnikih ter pri nekaterih bolnikih z blago IO (5).

Cepljenje proti hepatitisu B je svetovano za popotnike, ki načrtujejo dlje časa tra-

jajoče bivanje v endemičnih predelih in bodo verjetno potrebovali transfuzijo ali zdravstven poseg med potovanjem, ali za popotnike, ki med potovanjem ne izključujejo odnosov z novimi spolnimi partnerji. Imunski odgovor na cepljenje je po PČO precej slabši kot pri zdravih popotnikih, zato se priporoča cepljenje pred PČO (2). V primeru cepljenja oseb z IO se priporoča, podobno kot pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na nadomestni terapiji s hemodializo, tri- do štirikratno cepljenje z višjimi odmerki cepiva (40 µg) in serološko testiranje po opravljenem cepljenju (5). Zaradi hitrejšega upada zaščitnih površinskih protiteles proti hepatitisu B (angl. *hepatitis B surface antibody*, anti-HBs) pri bolnikih po PČO je potrebno tudi določanje protiteles 12 mesecev po cepljenju in v primeru upada anti-HBs pod 10 mIU/ml dajanje poživitvenega odmerka (13).

KEMOPROFILAKSA IN DRUGI PREVENTIVNI UKREPI Okužbe prebavil

Pri popotnikih z IO je svetovanje in upoštevovanje ukrepov uživanja varne hrane in vode še posebej pomembno (5). Pri tej skupini popotnikov lahko potovalna driska, ki sicer prizadene 60 % vseh popotnikov, poteka kot življenjsko ogrožajoča okužba – pogostejše so bakteriemije, nekatere izmed okužb pa imajo lahko kroničen potek (predvsem okužbe s praživalmi, pa tudi z nekaterimi virusi (npr. norovirusi)) (6).

Zaradi možne okužbe s praživalmi vrst iz rodov *Giardia* in *Cryptosporidium* se popotnikom z IO odsvetuje pitje vode med plavanjem in drugimi vodnimi aktivnostmi ter plavanje v vodi, ki je lahko onesnažena z iztrebki. Zaradi možne okužbe z *Vibrio vulnificus* se odsvetuje tudi uživanje surove morske hrane (5). V primeru driske je ključnega pomena preprečevanje dehidracije, ki lahko v tej skupini popotnikov povzroči dodatno poslabšanje ledvičnega delovanja in poveča nefrotoksičnost

kalcinevrinskih zaviralcev (npr. takrolimusa), hkrati je zaradi driske lahko motena absorpcija imunosupresivnih zdravil (5). Zaradi omenjenih nevarnosti je osebam z IO, ki potujejo v nerazvite dele sveta, smiselno predpisati antibiotik za samozdravljenje zmerne do hude driske (19). Pri predpisovanju antibiotikov moramo upoštevati, da lahko sočasno zdravljenje s kinoloni ali makrolidi s kalcinevrinskimi zaviralci povzroči zvišano serumsko raven kalcinevrinskih zaviralcev. Sočasno zdravljenje s kinoloni ali makrolidi in kalcinevrinskimi zaviralci ali zaviralci mTOR pa lahko povzroči podaljšanje QT-dobe. Rifaksimim se ne absorbira ter nima pomembnih součinkovanj z imunosupresivnimi zdravili (20). Če se popotnikom z IO pojavijo vročina, bruhanje in/ali odvajanje krvavega blata, morajo poiskati zdravniško pomoč (6).

Kemoprofilaksa za malarijo

V primeru potovanja v predele, endemične za malarijo, morajo popotniki z IO, enako kot ostali popotniki, prejemati kemoprofilakso za malarijo ter upoštevati ukrepe za izogibanje pikom komarjev. Ob predpisovanju kemoprofilakse za malarijo moramo biti pozorni na morebitna součinkovanja teh zdravil z nekaterimi imunosupresivnimi zdravili, ki jih prejemajo popotniki z IO. Tako meflokin kot doksiciklin lahko povzročita zvišanje ravni kalcinevrinskih zaviralcev in zaviralcev mTOR (takrolimus, ciklosporin A, sirolimus), ki jih prejemajo bolniki po PČO. Morebitno povišanje ravni kalcinevrinskih zaviralcev lahko povzroči tudi sočasno prejetje klorokina. Sočasno prejetje meflokina ali klorokina in kalcinevrinskih zaviralcev lahko povzroči tudi podaljšano QT-dobo. Verjetno najbolj varno izbiro v tej skupini bolnikov predstavlja kemoprofilaksa z atovakon/progvaniplom,

katerega uporabo omejuje precej visoka cena. Prav tako so prisotna součinkovanja antimalarikov in nekaterih zdravil, ki jih prejemajo bolniki s HIV. Pred predpisom dodatnih zdravil je pri tej skupini bolnikov nujen natančen pregled možnih součinkovanj v različnih dostopnih programih. Pri bolnikih, okuženih s HIV (predvsem ob upadu celic CD4 pod 350/mm³), in aspleničnih bolnikih se opisuje tudi težji potek malarije (6).

Izpostavitve soncu

Bolniki z IO imajo lahko zaradi prejetja imunosupresivnih zdravil ali nekaterih protimikrobnih zdravil (npr. vorikonazol) povečano tveganje za razvoj kožnega raka, ki se še poveča v primeru povečane izpostavitve soncu. Priporoča se uporaba pokrivala, sončnih očal, zaščitnih oblačil in zaščitne kreme z visoko zaščito proti ultravijoličnim (UV) žarkom A in B (2).

PREGLED PO VRNITVI

Priporoča se, da se popotniki z IO med potovanjem oz. po njem v primeru zdravstvenih težav (vročina, driska, izpuščaj...) obrnejo na zdravnika, ki zdravi temeljno bolezen. Pregled po vrnitvi se svetuje tudi v primeru dlje časa trajajočega bivanja v tujini, tveganih stikov ali drugih zapletov med potovanjem, sicer pa v odsotnosti težav verjetno ni potreben (2).

ZAKLJUČEK

Tudi bolniki z IO pogosto potujejo. Še bolj kot sicer pa je v tej skupini popotnikov pomembno pravočasno načrtovanje potovanja in pravočasno cepljenje, natančno svetovanje in možnost dobre zdravstvene oskrbe na ciljnih potovanja. Pred načrtovanjem potovanja je potreben tudi posvet z zdravnikom, ki zdravi temeljno bolezen.

LITERATURA

1. Aung AK, Trubiano JA, Spelman DW. Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travellers (HIV, solid organ transplant and haematopoietic stem cell transplant recipients): A review. *Travel Med Infect Dis.* 2015; 13 (1): 31–47.
2. Kotton CN, Hibberd PL. Travel medicine and transplant tourism in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (4): 337–47.
3. Uslan DZ, Patel R, Virk A. International travel and exposure risks in solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 86 (3): 407–12.
4. Dekkiche S, de Vallière S, D'Acremont V, et al. Travel-related health risks in moderately and severely immunocompromised patients: A case-control study. *J Travel Med.* 2016; 23 (3): taw001.
5. Kotton CN, Freedman DO: Immunocompromised travelers [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 28]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travelers-with-additional-considerations/immunocompromised-travelers>
6. Kotton CN: Travel advice for immunocompromised host [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; c2022 [citirano 2023 Mar 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/travel-advice-for-immunocompromised-hosts>
7. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis.* 2014; 12 (2): 134–42.
8. Günther M, Stark K, Neuhaus R, et al. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001; 71 (3): 477–9.
9. Garrido HMG, Wieten RW, Grobusch MP, et al. Response to hepatitis A vaccination in immunocompromised travellers. *J Infect Dis.* 2015; 212 (3): 378–85.
10. Rosdahl A, Herzog C, Frösner G, et al. An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression – A prospective, open-label, multi-center study. *Travel Med Infect Dis.* 2018; 21: 43–50.
11. Appiah GD, Hughes MJ, Chatham-Stephens K: Typhoid and paratyphoid fever [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/typhoid-and-paratyphoid-fever>
12. Estivariz CF, Routh J, Patel M, et al.: Poliomyelitis [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/poliomyelitis>
13. Trubiano JA, Johnson D, Sohail A, et al. Travel vaccination recommendations and endemic infection risks in solid organ transplantation recipients. *J Travel Med.* 2016; 23 (6): 1–15.
14. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014; 58 (3): 309–18.
15. Domingo C, Niedrig M. Safety of 17D derived yellow fever vaccines. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8 (2): 211–21
16. Wyplosz B, Burdet C, François H, et al. Persistence of yellow fever vaccine-induced antibodies after solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (9): 2458–61.
17. WHO: Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018 [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9316>.
18. Musher DM, Rodriguez-Barradas MC. Pneumococcal vaccination in adults [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; c2022 [citirano 2023 Mar 28]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-adults>
19. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: A graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017; 24 (1): 557–74.
20. Youngster I, Barnett ED: Interactions among travel vaccines and drugs [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/interactions-between-travel-vaccines-and-drugs>

Maja Kolšek-Šušteršič¹

Predpotovalni posvet v ambulanti družinske medicine

Pre-travel Consultation with the Family Doctor

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predpotovalni posvet, priprava, družinska medicina, potovalna medicina, družinski zdravnik

Predpotovalni posvet je obvezen del kakovostne priprave na potovanje, s katerim zmanjšamo tveganje za zaplete na potovanju. Družinski zdravniki predstavljamo bolnikom prvi stik z zdravstvenim sistemom, svoje bolnike najbolj poznamo in se na nas tudi najpogosteje obračajo z vprašanji. Pri svetovanju glede potrebnega cepljenja in zaščite z zdravili na potovanju, sestave potovalne lekarne in ravnanja z zdravili ter potovanja z letali si lahko pomagamo s številnimi objavami, ki so na voljo na spletu. V primeru svetovanja skupinam bolnikov, ki imajo večje tveganje za zaplete na potovanju, imamo možnost bolnike usmeriti v ambulante za cepljenje in potovalno medicino, ki delujejo v okviru Nacionalnega inštituta za javno zdravje, ali se posvetovati s specialisti infektologije, ki se ukvarjajo s tropsko in potovalno medicino.

ABSTRACT

KEY WORDS: pre-travel consult, preparation, family medicine, travel medicine, family doctor

The pre-travel consultation is an essential part of quality travel preparation to reduce the risk of travel-related medical complications. Family doctors represent our patients' first point of contact with the health care system – we know our patients best and patients seek advice from us most often. There are several publications available on the web, which can help us when we advise on vaccinations and medication prophylaxis, health-kit supplies, handling medications and air travel. When consulting high-risk patients, we have the option to direct them to the vaccination and travel medicine office at the National Institute of Public Health, or seek advice with infectious disease doctors, who are more active in the field of tropical and travel medicine.

¹ Maja Kolšek-Šušteršič, dr. med., Ambulanta Kus, Prijateljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; maja.kolsek@gmail.com

UVOD

Po podatkih statistične agencije Statista se je v letu 2022 število mednarodnih potnikov po zatišju v obdobju epidemije koronavirusne bolezni 19 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) ponovno povečalo na 917 milijonov, kar je še vedno precej manj kot v letu 2019, ko je ta številka znašala 1.465,8 milijona (1). Za potovanja se odloča vse več starostnikov, bolnikov s kroničnimi nenalezljivimi boleznimi in imunsko oslabljenih bolnikov, ki imajo večje tveganje za zaplete na potovanju. Ambulanta družinske medicine v Sloveniji predstavlja vrata v zdravstveni sistem in je tudi mesto, kamor se bolniki najpogosteje zatečejo po pomoč. Izbrani družinski zdravnik svoje bolnike spremlja skozi daljše časovno obdobje, je najbolje seznanjen z njihovimi boleznimi, posebnostmi ter stanjem v družini, zato je pričakovano, da se bolniki sprva za informacije obrnejo ravno na svojega izbranega družinskega zdravnika.

Potovalna medicina je veda, ki se hitro razvija in zahteva poglobljeno znanje s področja bolezni, povezanih s potovanji, ter natančno spremljanje globalne epidemiologije nalezljivih bolezni, nenalezljivih zdravstvenih stanj, imunizacijskih protokolov in odpornosti mikrobov na antibiotike (2). V Sloveniji lahko bolnike usmerimo na predpotovalni posvet v ambulante za cepljenje in potovalno medicino, ki delujejo v okviru Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) v devetih območnih enotah. Če na potovanje pripravljamo bolnika, ki sodi v tvegano skupino za zaplete, se lahko posvetujemo tudi s specialisti infektologije, ki se ukvarjajo s tropsko in potovalno medicino, ter z lečečimi specialisti drugih strok, ki bolnika zdravijo.

NAČRTOVANJE PREDPOTOVALNEGA POSVETA

Predpotovalni posvet je obvezen del kakovostne priprave na potovanje, s katerim zmanjšamo tveganje za zaplete. Zlasti je

pomembno, da se na pot dobro pripravijo osebe z večjim tveganjem za zaplete, med katere štejemo bolnike s kroničnimi nenalezljivimi boleznimi, rakom ali imunskimi pomanjkljivostmi, starostnike, nosečnice, doječe matere in otroke (3–6). Kljub temu po nekaterih podatkih kar 20–80 % ljudi ne opravi predpotovalnega posveta (7).

Najbolje je, da predpotovalni posvet načrtujemo šest do osem tednov pred predvidenim odhodom, da imamo dovolj časa za izvedbo priporočenega cepljenja in za prilagoditev jemanja zdravil (8). Vsi popotniki bi morali biti deležni osnovnega svetovanja, ki zajema navodila o varni pripravi hrane in pijače, ustrezni zaščiti pred piki žuželk, samozdravljenju potovalne driske, ukrepanju ob pasjem ugrizu, urejanju primerne zdravstvene zavarovanja in sestavi potovalne lekarne. Usmerjeno svetovanje moramo nuditi glede na zdravstveno stanje posameznika, upoštevajoč kronične nenalezljive bolezni in stopnjo imunske oslabeledosti, cilj, trajanje in namen potovanja, način transporta in dejavnosti, ki jih ima popotnik v načrtu (9).

SVETOVANJE GLEDE CEPLJENJA IN KEMOPROFILAKSE NA POTOVANJU

Posvet glede cepljenja mora biti prilagojen posamezniku in upoštevati že opravljena cepljenja ter cilj, vrsto in trajanje potovanja (10). Cepljenja delimo na rutinska, priporočljiva in obvezna, natančneje pa so opisana v prispevku Cepljenja in kemoprofilaksa (11). Ob načrtovanju cepljenja moramo upoštevati indikacije, kontraindikacije, součinkovanja, število potrebnih odmerkov in čas, ki ga imamo na voljo do potovanja, da omogočimo najmanjše število odmerkov z največjo stopnjo zaščite po najugodnejši ceni (9). Uporabne informacije o tem nudita na svojih spletnih straneh Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) in Ameriški center za obvladovanje in preprečevanje

bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) (12, 13).

Tudi svetovanje glede jemanja anti-malarikov mora biti prilagojeno posamezniku glede na cilj, letni čas in trajanje potovanja ter vrsto namestitve (14). Pri oceni tveganja si lahko pomagamo s spletno stranjo CDC, kjer so v t. i. rumeni knjižici zbrani podatki o področjih, na katerih prihaja do prenosa malarije, o odpornosti na zdravila in o priporočeni kemoprofilaksi (15).

NAVODILA GLEDE JEMANJA IN SHRANJEVANJA ZDRAVIL

Popotnikom svetujemo, da vsa zdravila, ki jih redno jemljejo, med potovanjem nosijo v ročni prtljagi. Shranijo naj jih v originalni embalaži skupaj z navodili za jemanje, mi pa jim pripravimo zdravniško potrdilo z natančnim seznamom zdravil, da jih lahko vzamejo v ročno prtljago.

Bolnikom, ki redno jemljejo zdravila, lahko pomagamo načrtovati zamik odmerkov, kadar potujejo v drug časovni pas. Ena od možnosti je postopen zamik v času jemanja zdravil, ki bo tako primeren v državi, kamor potujejo. Če časovna razlika ni zelo velika, pa lahko svetujemo, da imajo s seboj uro, ki kaže domači čas, in se držijo urnika jemanja zdravil, kot so ga bili vajeni doma.

Dobro je, da se pogovorimo tudi o shranjevanju zdravil. Večinoma jih moramo hraniti v suhem, temnem prostoru, zato opozorimo, naj zdravil ne puščajo v razgretem avtomobilu ali jih nosijo na plažo oz. (v primeru potovanja v mrzle kraje) s seboj na teren, kjer bi lahko zmrznila. Nekatera zdravila morajo imeti bolniki nujno vedno pri sebi. Takrat je prav, da svetujemo glede ustrezne hrambe v primeru skrajnih razmer. Kadar bolniki uporabljajo zdravila, ki jih je treba hraniti v hladilniku, si morajo za čas transporta priskrbeti hladilno torbo.

POTOVALNA LEKARNA

V potovalno lekarno sodijo poleg zdravil, ki jih bolniki redno jemljejo, tudi zdravila, ki

so namenjena lažšanju najpogostejših težav na potovanju. Nekatera zdravila lahko predpiše zdravnik, druga lahko popotnik kupi sam v lekarni. Tudi vsebina potovalne lekarne naj bo prilagojena posamezniku glede na starost, pridružene bolezni, cilj in trajanje potovanja ter dostop do zdravstvene oskrbe in njeno pričakovano kakovost (15). Kadar predpišemo zdravila za na pot, je pomembno, da bolniku razložimo, v katerih primerih jih lahko uporabi, pojasnimo način uporabe in odmerke ter ga opozorimo na primere, v katerih mora nujno poiskati zdravniško pomoč. V pomoč pri sestavljanju potovalne lekarne nam je spet lahko spletna stran CDC, kjer je dostopen seznam predlaganih zdravil, obvezilnega materiala in drugih pripomočkov za na pot (15).

POTOVANJE Z LETALOM

Potovanje z letalom izpostavi človeka različnim dejavnikom, ki imajo lahko vpliv na zdravje. Med letom je poleg tega v primeru nujnih stanj omejen dostop do zdravstvene oskrbe, zato se družinski zdravniki pogosto srečujemo s prošnjami o izdaji potrdil, da je posameznikovo zdravstveno stanje primerno za potovanje z letalom (16).

V glavnem velja, da bolniki z nestabilnim ali nepredvidljivim zdravstvenim stanjem ne smejo potovati s komercialnimi leti (17). Posebno veliko tveganje je prisotno pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi in tromboemboličnimi stanji, s slabo urejeno astmo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali epilepsijo, bolnikih po nedavni možganski kapi, večji poškodbi ali operaciji ter bolnikih s sladkorno boleznijo, psihiatričnimi motnjami in nalezljivimi boleznimi (18). Nujna je prilagojena obravnava vsakega posameznika. V pomoč so nam lahko priporočila organizacije Aerospace Medical Association, kjer najdemo opozorila glede tveganj, ki jih letenje prinaša, in zbrane informacije o nevarnosti letenja z danimi bolezenskimi stanji (17). Če ocenimo, da je bolnikovo zdravstveno stanje

primerno za potovanje z letalom, je prav, da mu svetujemo glede organizacije poti (da bo ta zanj predstavljala čim manjši stres) ter mu podamo natančna navodila glede jemanja zdravil in ukrepanja v primeru poslabšanja zdravstvenega stanja. Izdamo tudi pisno potrdilo glede zdravstvenega stanja, v katerega zabeležimo pomembne zdravstvene informacije in navodila v tujem jeziku.

POSVET Z DRUŽINSKIM ZDRAVNIKOM MED POTOVANJEM

V času epidemije COVID-19 se je velik del komunikacije med bolnikom in zdravnikom preselil v digitalni svet. Bolniki pogosto komunicirajo z nami po telefonu ali z elektronsko pošto oz. s portali, ki so namenjeni izmenjavi občutljivih podatkov. Včasih prosijo za nasvet na podlagi natančnega opisa zdravstvenega stanja in priloženih fotografij. Kadar pregled ni mogoč, lahko uporabimo tudi videoklic. Ta način komunikacije se je obdržal tudi v času, ko so vrata naših ambulant ponovno odprta. Zelo uporaben je za popotnike, ki lahko tako v primeru težav za nasvet vprašajo kar svojega izbranega družinskega zdravnika. V enostavnih primerih brez težav svetujemo preko digitalnih medijev. Ob jasni indikaciji se lahko odločimo tudi za predpis belega recepta, s katerim bolnik prevzame zdravilo v lekarni v tujini. Če nimamo dovolj informacij, da bi bolniku varno svetovali ali kako drugače pomagali, pa ga usmerimo k lokalni zdravniški pomoči.

OBRAVNAVA POPOTNIKA PO VRNITVI DOMOV

Popotniki po vrnitvi domov najpogosteje poiščejo pomoč zaradi prebavnih težav (potovalna driska), vročine ali boleznih dihal in kože (10). Pomembna sta natančna anamneza in klinični pregled, ki nam, ob poznavanju epidemiologije na cilju potovanja ter inkubacijske dobe določenih bolezni,

pomagata ugotoviti, ali je bolezen posledica okužbe na potovanju ali je oseba zbolela že doma. V primeru nejasnega vzroka za vročino moramo vedno posumiti na malarijo, če se je oseba gibala na področju, kjer je malarija endemična. V tem primeru je potrebna nujna napotitev k infektologu. V ostalih primerih se za napotitev k infektologu odločamo kot običajno – na podlagi kliničnega stanja bolnika ter izsledkov laboratorijskih in drugih preiskav. Popotnikom svetujemo glede nadaljnjih ukrepov tudi v primeru stika z nalezljivimi boleznimi (tuberkuloza, malarija, spolno prenosljive bolezni in drugo). Bolnikom, ki se zdravijo zaradi kroničnih nenalezljivih bolezni, pa priporočamo, da se po potovanju oglasijo na pregled splošnega zdravstvenega stanja, četudi na potovanju niso preboleli nobene akutne bolezni.

ZAKLJUČEK

Potovalna medicina predstavlja široko področje, ki se hitro razvija in spreminja in tako družinskega zdravnika ob pripravi svojega bolnika na potovanje postavlja pred številne izzive. Vsako leto se za potovanja odloči vse več ljudi, med katerimi so tudi bolniki z večjim tveganjem za zaplete, zato je poznavanje tega področja še posebej pomembno. V Sloveniji se s tropsko in potovalno medicino med študijem na Medicinski fakulteti srečamo v okviru predmeta Infektologija, poglobljeno znanje s tega področja pa lahko dobimo v okviru izbirnega predmeta Tropska medicina pod okriljem Sekcije za tropsko in potovalno medicino ter na tečajih potovalne medicine. Zelo pomembno je, da svoje bolnike dejavno spodbujamo k načrtovanju potovanja in k predpotovalnemu posvetu, saj na ta način pripomoremo k zmanjšanju tveganja za zaplete na potovanju. V pomoč pri izvedbi predpotovalnega posveta so nam na voljo številne objave, ki so dostopne tudi na spletu. Če v ambulanti družinske medicine pri svetovanju pred potovanjem nismo samo-

zavestni, lahko svoje bolnike preusmerimo v ambulante za cepljenje in potovalno medicino, ki delujejo v sklopu NIJZ, ali pa

se posvetujemo s kolegi infektologi, ki natančnejše obvladajo to področje.

LITERATURA

1. Statista: Active physicians in the District of Columbia 2022 by specialty area [internet]. New York: Statista; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <http://www.statista.com/statistics/209443/total-number-of-international-tourists-arrivals/>
2. Aw B, Boraston S, Botten D, et al. Travel medicine: What's involved? When to refer? *Can Fam Physician*. 2014; 60 (12): 1091–103.
3. Kotton CN, Freedman DO. Immunocompromised travelers. In: Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2017. p. 622–33.
4. Visser LG. The immunosuppressed traveler. *Infect Dis Clin North Am*. 2012; 26 (3): 609–24.
5. Hochberg NS, Barnett ED, Chen LH, et al. International travel by persons with medical comorbidities: Understanding risks and providing advice. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (11): 1231–40.
6. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, et al. Safety of immunization during pregnancy: A review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*. 2014; 32 (52): 7057–64.
7. LaRocque RC, Rao SR, Tsibris A, et al. Pre-travel health advice-seeking behavior among US international travelers departing from Boston Logan International Airport. *J Travel Med*. 2010; 17 (6): 387–91.
8. Leder K, Tong S, Weld L, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: A review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (9): 1185–93.
9. Gherardin T. The pre-travel consultation – An overview. *Aust Fam Physician*. 2007; 36 (5): 300–3.
10. Ropers G, Krause G, Tiemann F, et al. Nationwide survey of the role of travel medicine in primary care in Germany. *J Travel Med*. 2004; 11 (5): 287–94.
11. UpToDate: Immunizations for travel [internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/immunizations-for-travel/>
12. WHO: Vaccines [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/travel-advice/vaccines>
13. CDC: Destinations [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list>
14. UpToDate: Prevention of malaria infection in travellers [internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-malaria-infection-in-travelers>
15. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC yellow book 2020: Health information for international travel*. New York: Oxford University Press; 2017.
16. Naouri D, Lapostolle F, Rondet C, et al. Prevention of medical events during air travel: A narrative review. *Am J Med*. 2016; 129 (9): 1000. e1–6.
17. AsMA: Medical considerations for airline travel [internet]. Alexandria: Aerospace Medical Association; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <http://www.asma.org/publications/medical-publications-for-airline-travel/medical-guidelines-for-airline-travel>
18. Lucier DJ. Assessment of adult patients for air travel [internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-adult-patients-for-air-travel>

Neža Trebše¹, Katarina Vincek², Tadeja Kotar³

Obravnavna popotnika v ambulanti za tropske bolezni in popotnike

Treatment of Travelers at the Tropical Diseases and Travelers Clinic

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovalna anamneza, bolan popotnik po vrnitvi s potovanja, tropske bolezni, bolezni, povezane s potovanjem, diagnostični postopki

Najpogostejši sindromi pri popotniku po vrnitvi s potovanja so vročina, kožne spremembe in potovalna driska, pogoste so tudi okužbe dihal. Popotnik, ki poišče medicinsko pomoč, mora biti obravnavan drugače kot ostali bolniki, kljub temu da je vzrok težav pogosto doma pridobljena okužba. Pridobiti moramo podatke o opravljenih cepljenjih pred odhodom, jemanju antimalarične profilakse (ime in režim odmerjanja zdravila) in upoštevanju priporočil za preprečevanje obolenj na potovanju. Natančna potovalna anamneza pri popotniku nam je v veliko pomoč pri pravilni usmeritvi nadaljnje diagnostike. Upoštevatil moramo trajanje potovanja in začetek bolezni (inkubacijska doba), obiskano zemljepisno področje (nekateri bolezni so endemične), dejavnosti na potovanju in morebitno tvegano obnašanje. Pristop k obravnavi popotnika mora biti stopenjski. Pri osebi z vročino je treba vedno izključiti malarijo, saj je ta najpogostejši vzrok težko potekajoče bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: travel history, ill traveler upon return, tropical diseases, travel-related illness, diagnostic procedures

The most common syndromes in travelers upon return are fever, skin changes, traveler's diarrhoea and respiratory diseases. A traveler who seeks medical help must be treated differently than other patients, even though the cause of the problem is most often a community-acquired infection. Information on vaccinations before travel, the use of malaria prophylaxis (drug name and dosage), and preventive behaviour must be acquired. A detailed travel history is crucial and helps determine further diagnostic procedures. A detailed history of the travel period and the onset of symptoms (incubation period), travel areas, exact geographical travel route (some diseases are endemic), and activities, including risky behaviour, must be obtained. First, an assessment of the severity of the disease is necessary. Malaria must always be ruled out in a person with a fever, as it is the most common cause of a severe disease in travelers.

¹ Neža Trebše, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

² Katarina Vincek, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Število popotnikov se po kratkem premoru zaradi pandemije koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease-19*, COVID-19) ponovno veča (1). Populacija oseb, ki potuje, se spreminja, zato je obravnava popotnikov postala večji izziv. Potujejo vse starejši ljudje, več je tudi popotnikov z oslabljenim imunskim sistemom ter otrok (2).

Najpogostejši klinični sindromi, s katerimi se srečujejo osebe po vrnitvi s potovanja, so vročinska stanja, driska in kožne spremembe. Druge pogoste težave popotnikov so okužbe dihal in okužbe sečil. Prisotne so lahko asimptomatska eozinofilija ter razpoloženske motnje (3).

Velik delež težav bolnikov, ki obiščejo zdravnika po vrnitvi s potovanj, ostane etiološko neopredeljen in se spontano izboljša brez dolgotrajnih posledic za zdravje. Pomembno pa je, da prepoznamo bolezni, ki so lahko življenjsko nevarne za posameznika, in bolezni, ki so nevarne z javnozdravstvenega vidika (npr. ošpice, ebola itd.). Glede na retrospektivno raziskavo

mreže GeoSentinel®, s katero so proučili težave 82.825 popotnikov, ki so potovali med letoma 1996 in 2011, je bilo 4 % primerov takih, kjer bi bolezen lahko bila življenjsko nevarna. Pri 91 % bolnikov je bil vodilni simptom vročina, med njimi jih je 77 % obolelo z malarijo in 18 % s trebušnim tifusom. Popotniki z malarijo so se najpogosteje vračali iz Zahodne Afrike, popotniki s tifusom pa z indijskega podkontinenta (4). Ostali okužbi s pogostejšim težjim potekom, kjer je prav tako vodilni simptom vročina, sta bili denga in rikecioza. Vročina pri popotniku z za malarijo endemičnih področij mora biti obravnavana resno, dokler malarije z gotovostjo ne izključimo. Kljub vsemu pri popotnikih ne smemo pozabiti na bolezni, ki so prisotne v domačem okolju, saj so te pravzaprav pogost vzrok težav (2).

PRISTOP K OBRAVNAVI POPOTNIKA

O težavah z zdravjem po vrnitvi s potovanja poroča 43–79 % popotnikov, 8 % pa jih zaradi težav poišče medicinsko pomoč. V času obravnave bolnika z zdravstvenimi

Tabela 1. Inkubacijske dobe pri nekaterih okužbah (5).

Inkubacijska doba	Virusne okužbe	Bakterijske okužbe	Parazitne okužbe
Kratka (manj kot 14 dni)	denga, chikungunya	driska	malarija (vse vrste), akutna histoplazmoza
	Zika	tifus in paratifus	
	encefalitis Zahodnega Nila	leptospiroza	
	akutni HIV-sindrom	rikecioze	
	hemoragične mrzlice	povratna mrzlica meningokokemija	
Srednje dolga (14 do 60 dni)	hepatitis A in E	tifus in paratifus	malarija (vse vrste)
	akutni HIV-sindrom	bruceloza vročica Q	akutna shistosomoza
Dolga (več kot 60 dni)	hepatitis B	tuberkuloza	malarija (razen malarija, povzročena s <i>Plasmodium falciparum</i>)
	steklina		amebni jetrni absces visceralna lišmanioza

težavami, povezanimi s potovanjem, je potrebna natančna anamneza in poznavanje epidemioloških razmer krajev, kamor je bolnik potoval (3, 6).

Potovalna anamneza

Poleg ustaljenih vprašanj o preteklih bolezenskih stanjih moramo opraviti natančno potovalno anamnezo. Pomembna je

anamneza o času potovanja in času nastanka simptomov, saj imajo različne bolezni različno inkubacijsko dobo. Potovalna driska, denga in druge arbovirusne okužbe (japonski encefalitis, encefalitis Zahodnega Nila itd.) imajo krajšo inkubacijsko dobo (manj kot dva tedna). Nekoliko daljšo inkubacijsko dobo imajo lahko tifus, akutni HIV-sindrom, virusni hepatitis, lišmanioza,

Tabela 2. Nekatere možne okužbe pri popotnikih glede na izpostavljenost (7).

Izpostavljenost	Možne okužbe
uživanje neprekuhane vode, nepasteriziranih mlečnih izdelkov	bruceloza, salmoneloza, šigelozna, tuberkuloza (<i>Mycobacterium bovis</i>), ameboza, hepatitis A
uživanje surovega ali nezadostno pečenega mesa, uživanje surovih ali premalo kuhanih rakcev	invazivne salmoneloze, trihinoza, okužba s paraziti (<i>Paragonimus</i> spp., <i>Gnathostoma</i> spp.)
sladke vode (vodni športi in aktivnosti)	shistosomoza, leptospiroza
transfuzija, injiciranje drog, intravenozna aplikacija zdravil, tetoviranje	hepatitis B in C, okužba s HIV
pik komarja	malaria, denga, chikungunya, Zika
vbod klopa, pik stenice	rikecioze, tularemija, povratna mrzlica, babezioza, krimsko-kongoška hemoragična mrzlica, Chagasova bolezen
pik peščene muhe	lišmanioza
pik muhe cece	afriška tripanosomoza
stik nepokrite kože s peskom ali zemljo	kožna <i>larva migrans</i> , strongiloidoza, tungioza
spolni stik	gonoreja, sifilis, hepatitis B, okužba z virusom herpesa simpleksa, okužba s HIV
stik z bolniki	davica, meningokokne okužbe, tuberkuloza, virusne hemoragične mrzlice

shistosomoza in leptospiroza. Malarija, shistosomoza, lišmanioza in tuberkuloza se lahko pokažejo šele več mesecev po vrnitvi s potovanja. Najpogostejše inkubacijske dobe so prikazane v tabeli 1 (5).

Popotnika moramo izprašati, v katerem predelu države je potoval ter o aktivnostih na potovanju – ali je oseba bivala na podeželju, ali je prišlo do izpostavljenosti slani ali sladki vodi, ali so dejavnosti med potovanjem vključevale stik z živalmi. Vprašati moramo o izpostavljenosti komarjem in drugim žuželkam, tako podnevi kot ponoči. Komarji ne prenašajo samo malarije, temveč tudi dengo, rumeno mrzlico, Ziko, chikungunyo, virusne encefalitise itd. Vbod muhe cece (rod *Glossina*), ki prenaša *Trypanosoma brucei*, je boleč in ga popotniki v anamnezi običajno navedejo. Pomembna je anamneza o tem, kakšno hrano in vodo je oseba uživala (surovo meso, nepasterizirane mlečne izdelke, vodo iz pipe). Vedno je treba vprašati tudi o morebitnih hospitalizacijah na potovanju zaradi možnosti kolonizacije z večkratno odpornimi bakterijami, ki so v državah v razvoju velika javnozdravstvena težava. Posebne skupine bolnikov so osebe, ki so opravljale delo v zdravstvenih ustanovah ter so bile ob tem bolj izpostavljene telesnim tekočinam. Ne smemo pozabiti tudi na spolno anamnezo (6).

Ogroženost bolnika za določene bolezni lahko ocenimo tudi glede na to, kako se je oseba pripravila na potovanje. Pomembna je anamneza o opravljenih cepljenjih pred potovanjem ter jemanjem antimalarične profilakse, ki pa ne nudi popolne zaščite (6). Pri natančnem odvzemu anamneze si lahko pomagamo s predpripravljenim vprašalnikom. V tabeli 2 so navedene nekatere okužbe glede na izpostavljenost popotnika.

Telesni pregled

Prvi namen telesnega pregleda je začetna ocena teže bolezni. Klinični znaki, ki zahtevajo takojšnje ukrepanje in kažejo na hud potek bolezni, so hemodinamska ne-

stabilnost, dispneja, krvavitve in znaki okvare živčevja, kot so zmedenost, letargija, pozitivni meningealni znaki in žariščni izpadi delovanja živčevja. Tropske bolezni s težjim potekom, pri katerih moramo biti pozorni na omenjene znake, so denga, malarija, rikecioze in trebušni tifus. Znake motnje zavesti s pozitivnimi meningealnimi znaki pa lahko opazimo tudi pri virusnih encefalitisih, kot sta japonski encefalitis in encefalitis Zahodnega Nila (6).

Telesni pregled običajno ne pokaže značilnih najdb. Ker se veliko tropskih bolezni prenaša s piki žuželk, težave s kožo pa so pri popotniku ena najpogostejših najdb, je natančen pregled kože posebnega pomena. Najdemo lahko izpuščaj, pike komarjev, esharo ali klopa. Izpuščaji so pri nekaterih boleznih značilnega videza in nas usmerijo do prave diagnoze. Vročina z izpuščajem je lahko prisotna pri dengi, za katero je značilen razširjen makulozni izpuščaj s področji neprizadete kože, prisotne so lahko tudi petehije. Petehije moramo prepoznati tudi pri meningokokemiji. Gre za nestisljiv zlivajoč se izpuščaj, ki se običajno pojavi na goleni in lahko širi po celotnem telesu. Petehije, predvsem okoli gležnjev, so značilne tudi za pegavico Skalnega gorovja in sredozemsko mrzlico, ki ju povzročajo rikecije. Rikecioze lahko prepoznamo po kožni spremembi, imenovani eshara, ki se pojavi na mestu vboda klopa. Gre za bolečo nekrotično spremembo s pordelim robom. V začetku bolezni je lahko prisoten tudi makulozni ali makulopapulozni izpuščaj. Razširjen makulozni izpuščaj lahko opazimo tudi pri chikungunyi. Pri akutnem HIV-sindromu so kožni znaki bolezni neznačilni, pogosto je prisoten razširjen makulozni izpuščaj, lahko pa so prisotne tudi urtike in pustule. Pogoste so ulceracije v ustih. Trebušni tifus lahko prepoznamo po rozeolah, nežnem rožnatem izpuščaju. Zlatenico opazimo pri akutnem hepatitisu, lahko pa tudi pri malariji s težkim potekom in hemoragičnimi mrzlicah (6, 7).

Prav tako moramo biti pozorni na povečano vranico in jetra. Prisotni so lahko pri malariji, rikeciozah, trebušnem tifusu, leptospirozi, shistosomozni, visceralni lišmaniozi, dengi, hepatitisih ali akutnem HIV-sindromu (7).

Laboratorijske preiskave

Pri popotniku, predvsem tistem z vročino, je smiselno opraviti krvno sliko, vključno s pregledom diferencialne krvne slike, delovanja jeter in ravni elektrolitov. V primeru, da je oseba potovala v endemičnem področju malarije, je treba vedno opraviti razmaz tanke in debele kaplje krvi. Pri osebi z drisko odvezamo vzorec blata za koprokulturo, če sumimo na okužbo s paraziti, je potreben pregled treh vzorcev blata, odvzetih ob različnih odvajanjih. Glede na anamnezo in laboratorijske izvide se odločimo za dodatno diagnostiko. Eozinofilijo povezujemo z okužbo z metljamem iz rodu *Schistosoma* ali paraziti. Limfopenija in trombocitopenija sta značilni za dengo, trebušni tifus, chikungunyo in akutni HIV-sindrom. Za malarijo sta značilni predvsem anemija in trombocitopenija. Rikecioze in rumena mrzlica se kažejo z levkopenijo in porastom koncentracije sečnine v krvi. Pri rumeni mrzlici, hemoragični mrzlici in dengi lahko opazimo podaljšane čase strjevanja krvi. Večino omenjenih bolezni diagnosticiramo z molekularnimi in serološkimi preiskavami, zato je, če imamo možnost, smiselno odvzeti dodaten vzorec krvi ter ga shraniti v laboratoriju za morebitno retrospektivno analizo porasta titra protiteles (9).

NAJPOGOSTEJŠI SINDROMI POPOTNIKA PO VRNITVI S POTOVANJA

Najpogostejše težave, s katerimi se popotniki srečujejo po vrnitvi s potovanja, so vročina, ki je lahko znak resne in življenjske ogrožajoče okužbe, driska ter okužbe kože in podkožja. Tako pri otrocih kot odraslih

so pogoste okužbe dihal, poseben sindrom popotnikov je tudi eozinofilija (5).

Vročinsko stanje

Skoraj 25 % vročinskih stanj po vrnitvi popotnika ostane etiološko neopredeljenih, stanje pa se spontano izboljša. Prva stopnja ukrepanja pri popotniku z vročino mora biti zato ocena teže bolezni. Malarija je najpogostejši vzrok težko potekajoče okužbe in glavni vzrok smrti popotnikov, zaradi česar jo moramo vedno izključiti pri osebi s povišano telesno temperaturo, ki prihaja iz endemičnega področja malarije. Med najpogostejšimi vzroki smrti pri popotnikih so tudi netropske bolezni, kot so pljučnice, gripa in sepsa, na katere ne smemo pozabiti (8). Pristop k popotniku z vročino je prikazan na sliki 1.

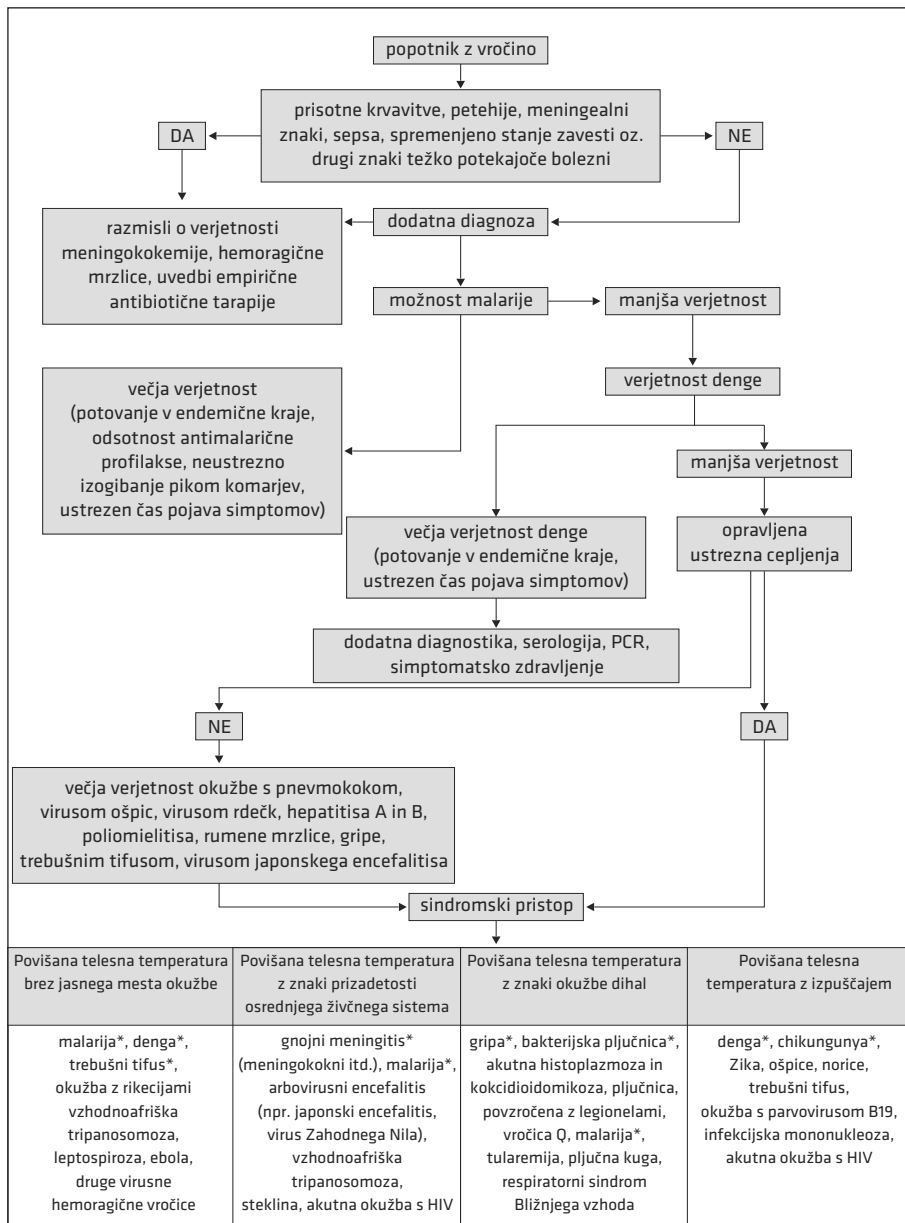
Potovalna driska

Pri do 40 % vseh popotnikov naj bi se na potovanju pojavila driska. Potovalna driska je opredeljena kot odvajanje mehkega blata tri- ali večkrat dnevno ob enem izmed naslednjih pridruženih simptomov ali znakov: slabo počutje, slabost in bruhanje, trebušni krči, vročina, odvajanje krvi in sluzi, ki se pojavi med potovanjem ali v desetih dneh od prihoda s potovanja. Pri otrocih je driska opredeljena kot dvakratno povečana pogostost odvajanja manj formiranega blata v 24 urah. Okužba se prenaša fekalno-oralno, običajno s s fekalijami onesnaženo hrano ali vodo. V 90 % gre za bakterijske povzročitelje okužbe, najpogosteje potovalno drisko povzroča enterotoksigena *Escherichia coli* (ETEC), in sicer v 60%. V ostalih primerih gre za druge seve *Escherichia coli* ali pa ostale pogoste povzročitelje gastroenteritsov, kot so *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. in *Yersinia enterocolitica*. Preostalih 10 % drisk običajno povzročajo virusi. Na drisko, povzročeno s paraziti, pomislimo ob trajanju simptomov več kot 14 dni (najpogostejša povzročitelja sta *Giardia duodenalis* in *Entamoeba histolytica*).

Pomisliti moramo tudi na vzroke driske, ki niso povezani z okužbami, kot so poslabšanje osnovne črevesne bolezni ali morda njen klinični pojav. Lahko gre tudi za preobčutljivost na določeno hrano (10).

Okužbe kože in podkožja

Kožne spremembe so tretji najpogostejši vzrok obiska popotnika pri zdravniku. Najpogostejše težave, ki jih potniki navajajo, so piki žuželk z dodatno bakterijsko



Slika 1. Pristop k popotniku z vročino (7). PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), * – pogostejše pri otrocih.

okužbo ali brez, kožna *larva migrans*, alergijske reakcije in kožni abscesi. Nekatere druge tropske bolezni, ki se kažejo s spremembami na koži, so mioza, tungiaza in

kožna lišmanioza (11). Nekatere bolezni glede na vrsto kožne spremembe so predstavljene v tabeli 3.

Tabela 3. Različne kožne bolezni pri popotnikih (12).

Vrsta kožne spremembe	Pogostost	Diagnoza
Kožne razjede	najpogostejše	piodermija
	pogoste	kožna lišmanioza, rikecioze
	manj pogoste	okužbe z virusom herpesa simpleksa, piki žuželk, okužbe z <i>Mycobacterium ulcerans</i> in <i>Mycobacterium marinum</i>
	redke	antraks, tropski ulkus, frambezija (angl. <i>yaws</i>), gobavost
Srbeče kožne spremembe	najpogostejše	piki žuželk, kožna <i>larva migrans</i> , alergijske reakcije, glivične okužbe kože, garje, dermatitis
	pogoste	shistosomski dermatitis
	manj pogoste	fitofotodermatitis
Papulozne kožne spremembe	najpogostejše	piki žuželk, piodermije
	pogoste	garje, alergijske reakcije, glivične okužbe kože, mioza, tungiaza, dermatitis, <i>miliaria rubra</i> , shistosomski dermatitis
	redke	gnatostomoza, onhocerkoza, sporotrihoza
Kožni vozlički in podkožne zatrdline	najpogostejše	furunkli
	pogoste	mioza, tungiaza
	manj pogoste	okužbe z <i>Mycobacterium marinum</i>
	redke	loa loa, gnatostomoza, cisticerkoza, onhocerkoza
Vezikulozne in bulozne kožne spremembe	pogoste	sončne opekline, piki žuželk, dermatitis, kožna <i>larva migrans</i> , impetigo
	manj pogoste	okužbe z virusom herpesa simpleksa, herpes zoster, fitofotodermatitis
Linearne kožne spremembe	pogoste	kožna <i>larva migrans</i>
	manj pogoste	fitofotodermatitis, piki meduz
	redke	okužbe s <i>Strongyloides stercoralis</i>
Kožni izpuščaj z vročino	najpogostejše	denga
	pogoste	rikecioze, otroške nalezljive bolezni, drugi virusni eksantemi ob okužbi s HIV, Epstein-Barrovim virusom ali citomegalovirusom
	manj pogoste	chikungunya, trebušni tifus, leptospiroza, bruceloza
	redke	odziv na zdravila, meningokokemija, virusne hemoragične mrzlice

ZAKLJUČEK

Odrasli in otroci po potovanju poiščejo zdravniško pomoč zaradi različnih vzrokov, najpogosteje zaradi vročine, potovalne driske ali težav s kožo. Pristop k takemu bolniku mora biti stopenjski. Najprej je treba izključiti življenjsko nevarne okužbe, posebno pozorni moramo biti pri popotniku z vročino, saj je ta lahko znak bolezni s težjim potekom. Vedno sta potrebna natančna potovalna anamneza in telesni pregled, ki nas usmerita k pravi diagnozi ter nato raz-

mislek o smiselnih diagnostičnih postopkih. S tropskimi okužbami se redkeje srečamo, zato imamo z njihovo obravnavo manj izkušenj in jih slabše poznamo. Pri jemanju natančne anamneze, s katero ocenimo tveganje za določene povzročitelje bolezni, si lahko pomagamo s predpripravljenimi vprašalniki. Pri osvežitvi in dopolnitvi znanja si lahko pomagamo s pregledom možnih povzročiteljev bolezni glede na izpostavljenost, inkubacijsko dobo ter značilne simptome in znake.

LITERATURA

1. Richter F. International travel bounced back strongly in 2022 [internet]. New York: Statista Inc.; c2023 [citirano 2023 Mar 14]. Dosegljivo na: <https://www.statista.com/chart/21793/international-tourist-arrivals-worldwide>
2. Thwaites GE, Day NPJ. Approach to fever in the returning traveler. *N Engl J Med*. 2017; 376 (6): 548–60.
3. Angelo KM, Kozarsky PE, Ryan ET, et al. What proportion of international travellers acquire a travel-related illness? A review of the literature. *Travel Med*. 2017; 24 (5): 10.1093/jtm/tax046.
4. Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, et al. Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers – A GeoSentinel multicenter study, 1996–2011. *Am J Trop Med Hyg*. 2013; 88 (2): 397–404.
5. Wilsom ME. Fever in returned traveler. In: Brunette GW, ed. *CDC Yellow book 2018: Health information for international travel*. New York: Oxford University Press; 2017. p. 501–3.
6. Fairley JK. General approach in returned traveler. In: Brunette GW, ed. *CDC Yellow book 2018: Health information for international travel*. New York: Oxford University Press; 2017. p. 495–8.
7. Flores MS, Hickey PW, Fields JH, et al. A »syndromic« approach for diagnosing and managing travel-related infectious diseases in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015; 45 (8): 231–43.
8. Kotar T, Klešnik M. Obravnavna popotnika po vrnitvi. *Med Razgl*. 2017; 56 (Suppl 2): 145–53.
9. Leggat PA. Assessment of febrile travel medicine illness in the returned traveller. *Aust Fam Physician*. 2007; 36 (5): 328–32.
10. Dunn N, Okafor CN. Travelers diarrhea [internet]. Tampa Bay: StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Mar 18]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459348/>
11. Shepard Z, Rios M, Solis J, et al. Common dermatologic conditions in returning travelers. *Curr Trop Med Rep*. 2021; 8 (2): 104–11.
12. Brown M. Manson's tropical diseases. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9 (7): 407–8.

Maja Cvelbar Vozelj¹, Gabriele Turel²

Eozinofilija pri popotniku

Eosinophilia in Travelers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: eozinofilija, popotniki, paraziti, shistosomoza, strongiloidoza

Eozinofilija je stanje, pri katerem je absolutna koncentracija eozinofilcev v periferni krvi večja od $0,5 \times 10^9/l$. Delimo jo na blago, zmerno in hudo eozinofilijo. Je posledica številnih procesov in bolezni. V razvitih državah sta najpogostejša vzroka eozinofilije alergijske reakcije in reakcije na zdravila. V državah v razvoju ostaja najpogostejši vzrok eozinofilije okužba s paraziti. Kužni vzrok za eozinofilijo je verjetnejši pri absolutnih koncentracijah, večjih od $1,5 \times 10^9/l$. Najdemo jo pri številnih okužbah s paraziti, najpogosteje v času prodiranja skozi tkiva. Najpogostejše okužbe s paraziti, ki se kažejo z eozinofilijo, so strongiloidoza, shistosomoza in okužbe s črevesnimi glistami.

ABSTRACT

KEY WORDS: eosinophilia, travelers, parasite infection, schistosomiasis, strongyloidiasis

Eosinophilia is a condition in which the absolute concentration of eosinophilic leukocytes in peripheral blood exceeds $0.5 \times 10^9/l$. The degrees of eosinophilia can be characterized as mild, moderate and severe. Eosinophilia is caused by various processes and diseases. In industrialized countries, allergic diseases and drug related reactions are the main cause of eosinophilia. In developing countries, helminth infections remain the most common cause of eosinophilia. Infectious diseases are usually related to absolute concentrations of eosinophilic leukocytes which exceed $1.5 \times 10^9/l$. Eosinophilia is seen especially during tissue-invasive stages of development. The condition is most frequent in strongyloidiasis, schistosomiasis, and intestinal nematode infections.

¹ Maja Cvelbar Vozelj, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

² Gabriele Turel, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; gabriele.turel@kclj.si

UVOD

Eozinofilni granulociti ali eozinofilci nastajajo v kostnem mozgu iz multipotentnih hematopoetskih matičnih celic. Značilnost eozinofilcev je citoplazma, napolnjena z granulami s hidrolitičnimi encimi, kationskimi beljakovinami, citokini, kemokini in rastnimi dejavniki. Življenjski krog eozinofilcev je deljen na stopnjo kostnega mozga, stopnjo krvi in tkivno stopnjo. Čeprav eozinofilce najdemo v periferni krvi, se primarno nahajajo v tkivih. Pri ljudeh je razmerje med eozinofilci v tkivih in eozinofilci v periferni krvi 100 : 1 (1). Ko eozinofilci vstopijo v periferno kri, je njihova življenjska doba 8–18 ur. Po zaključenem kroženju v krvnem obtoku se premaknejo v tkiva in v normalnih pogojih ostanejo tam. Njihova življenjska doba v tkivih je 2–5 dni. Eozinofilija je v literaturi opredeljena kot absolutna koncentracija eozinofilcev, večja od $0,5 \times 10^9/l$, in ne z relativno vrednostjo eozinofilcev v diferencialni krvni sliki (tipično je ta pri zdravih manjša od 5%), saj se odstotek spreminja v odvisnosti od kon-

centracije ostalih levkocitov. Delimo jo na blago (absolutna koncentracija eozinofilcev $0,5-1,5 \times 10^9/l$), zmerno ($1,5-5 \times 10^9/l$) in hudo eozinofilijo (več kot $5 \times 10^9/l$). Pomembno pa je upoštevati referenčne vrednosti laboratorijev, ki se med seboj razlikujejo (2).

VZROKI EOZINOFILIJE

Eozinofilija nastane kot imunsko posredovan odgovor na različne procese v človeškem organizmu. Povezana je s številnimi preobčutljivostnimi boleznimi (alergijske bolezni in preobčutljivostne reakcije na zdravila), revmatološkimi, nalezljivimi, tumorskimi in idiopatskimi boleznimi. V literaturi je eozinofilija pri nalezljivih boleznih najpogosteje opisana pri bolnikih z okužbami s črvi (helmiti), predvsem v stopnji tkivnega prodiranja (2). Vzroki eozinofilije so navedeni v tabeli 1. V tabeli 2 so navedena zdravila, pri katerih se lahko po vnosu pojavijo reakcije, ki se kažejo z eozinofilijo.

Prevalenca eozinofilije v krvi popotnikov iz držav v razvoju je 5–9 %. Eozinofilija

Tabela 1. Vzroki eozinofilije (5, 6). ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, DRESS – z zdravili povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (angl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), HES – hipereozinofilni sindrom, GVHD – bolezen presadka proti gostitelju (angl. *graft versus host disease*).

Nalezljive bolezni	okužbe s helminti (strongiloidoza, trihineloza, filarioza, shistosomoza, toksokaroza), zunanji paraziti (skabies, miza), praživalmi (izosporioza, sarkocistoza), glivami (kokcidiomikoza, ABPA, histoplazmoza) in virusi (HIV)
Preobčutljivostne bolezni	preobčutljivostne reakcije na zdravila, DRESS, atopijske bolezni (astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis)
Hematološke in maligne bolezni	HES, kronična eozinofilna levkemija, sistemska mastocitoza, levkemija (najpogosteje akutna mieloična levkemija), limfomi (predvsem Hodgkinov, T- in B-celični limfom), adenokarcinomi, ploščatocelični karcinomi, karcinom prehodnega epitelijskega mehurja, velikocelični karcinom pljuč
Imunološke/revmatološke bolezni	primarna imunska pomanjkljivost (sindrom hiper-IgE, Omennov sindrom), GVHD, eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (prej Churg-Straussin sindrom)
Endokrinološke bolezni	hipoadrenalizem
Ostale bolezni	ateroembolične bolezni, sarkoidoza, izpostavljenost radioaktivnemu sevanju

Tabela 2. Zdravila, pri katerih se lahko kot reakcija razvije eozinofilija (5, 6). NSAR – nesteroidni anti-revmatiki, ACE – angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*).

Antibiotiki	penicilini, cefalosporini, tetraciklini, fluorokinoloni, nitrofurantoin, metronidazol, trimetoprim s sulfometoksazolom
Analgetiki	NSAR, acetilsalicilna kislina
Antihipertenzivi	hidroklortiazid, β -blokatorji, inhibitorji ACE
Antidepresivi	amitriptilin, fluoksetin
Antiepileptiki	karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin, valproat
Druga zdravila	ranitidin, alopurinol, ciklosporin, nevirapin

je lahko tudi v teh primerih posledica tako nenalezljivih kot nenalezljivih bolezni, ki jih je velikokrat težko razlikovati (2).

Klinična slika bolezni, pri katerih najdemo eozinofilijo, ima razpon od benigne, asimptomatske bolezni do življenjsko ogrožajočih stanj, kot so fibroza srčne mišice in trombembolizmi (3).

Zožitev diferencialnih diagnoz je možno doseči z natančno opredelitvijo tipa bolnika, pridruženih simptomov, trajanja in stopnje eozinofilije. Pri migrantih in potnikih iz držav v razvoju je večja verjetnost, da je eozinofilija posledica okužbe s paraziti kot pa posledica drugih vzrokov. Po drugi strani pa je pri bolnikih iz razvitih držav brez anamneze potovanja v države v razvoju veliko večja verjetnost, da je eozinofilija posledica alergijske, avtoimunske, maligne ali druge bolezni. Pomemben podatek pri diagnostiki eozinofilije je, ali se je pojavila akutno ali pa je kronična. V primeru, da eozinofilija sovpada z vročino, je velika verjetnost, da sta vročina in eozinofilija posledica iste akutne bolezni (4).

OKUŽBA S PARAZITI KOT VZROK EOZINOFILIJE

Rezultati raziskave, ki je preučevala povezavo med eozinofilijo v periferni krvi in diagnozo okužbe pri popotniku iz držav v razvoju, so pokazali, da ima eozinofilija le omejeno napovedno vrednost za potencialne bolezni. Izkazalo pa se je, da verjetnost okužbe s paraziti narašča z velikostjo

eozinofilije v krvi in je bolj verjetna, če je ta večja od $1,5 \times 10^9/l$ (2).

Večina potnikov v države v razvoju je mlajših, zdravih, brez številnih kroničnih bolezni in so na potovanju bolj izpostavljeni vsakdanjemu življenju ter krajevni prehrani, zato je treba imeti pri obravnavi popotnikov z eozinofilijo nalezljive bolezni na vrhu seznama diferencialnih diagnoz.

Okužbe, ki se kažejo z eozinofilijo, pri popotniku lahko povzročajo paraziti, kot so določene vrste helmintov in praživali, nekateri zunanji paraziti (npr. pršica *Sarcoptes scabiei*), lahko pa tudi glive. Večina akutnih virusnih in bakterijskih okužb ne poteka z eozinofilijo.

Pri okužbah s helminti je eozinofilija po navadi najvišja v začetku okužbe in sovpada s premikom ličink skozi tkiva ter se zmanjšuje skozi čas. Ko okužba preide v kronično obliko, eozinofilije v večini primerov ne zaznamo več. Okužbe s paraziti, ki jih uvrščamo med praživali, v večini ne povzročajo eozinofilije z izjemo *Cystispora belli* in *Sarcocystis* spp. Medtem ko okužba s HIV samostojno ne povzroča eozinofilije, pa je kljub temu pri bolnikih z eozinofilijo priporočena opredelitev morebitne pridružene okužbe s HIV. Pri bolnikih, ki so okuženi s HIV, so namreč z eozinofilijo povezane bolezni pogostejše (npr. eozinofilni folikulitis, okužba s *Cystispora belli*). Te bolezni sicer redko vidimo pri bolnikih z ohranjenim imunskim odzivom (7).

Tabela 3. Etiologija eozinofilije v Evropi, Severni in Južni Ameriki, Aziji in Afriki (7). V – vzhodno, JZ – jugo-zahodno, J – južno, JV – jugovzhodno, Z – zahodno.

Povzročitelj	Izvor okužbe	Akutna eozinofilija	Kronična eozinofilija	Mesto okužbe
Pogosti				
<i>Clonorchis</i> spp.	V Azija	da	da	jetrno-žolčni sistem
<i>Coccidioides</i> spp.	JZ ZDA	da	ne	pljuča, koža
<i>Echinococcus granulosus</i> (v pri meru razpoka ciste)	Evropa, J Amerika, Avstralija	da	ne	jetra, pljuča
<i>Fasciola</i> spp.	J Amerika, Evropa, Azija, Egipt	da	ne	jetra
<i>Opistorchis</i> spp.	JV Azija, države bivše Sovjetske zveze	da	da	jetrno-žolčni sistem
<i>Paragonimus</i> spp.	JV Azija, centralna in Z Afrika, Srednja Amerika	da	da	jetrno-žolčni sistem
<i>Schistosoma haematobium</i>	Afrika	da	da	sečila in spolovila
<i>Schistosoma mansoni</i>	Afrika, J Amerika, Karibi	da	da	prebavila
<i>Strongyloides stercoralis</i>	po vsem svetu	da	da	prebavila, koža
<i>Trichinella</i> spp.	po vsem svetu	da	da	mišice, prebavila
Redki				
<i>Anisakis</i> spp.	Japonska, Evropa	da	ne	prebavila
<i>Ascaris lumbricoides</i>	po vsem svetu	da	ne	prebavila
<i>Necator americanus</i>	podсахarska Afrika, JV in J Azija, J Amerika	da	ne	prebavila
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Afrika, Indija, Kitajska	da	ne	prebavila
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	JV Azija, Pacifik, Karibi, Srednja Amerika	da	ne	osrednje živčevje
<i>Cystoisospora belli</i>	tropske države	da	da	prebavila
<i>Dirofilaria immitis</i>	po vsem svetu	da	ne	pljuča
Gliste	Latinska Amerika, podсахarska Afrika, Azija	da	da	prebavila
<i>Gnathostoma</i> spp.	JV Azija, Latinska Amerika	da	da	podkožje, osrednje živčevje
Povzročitelji limfatične filarioze	podсахarska Afrika	da	da	limfne žile
<i>Loa loa</i>	Centralna in Z Afrika	da	da	podkožje, oči
<i>Mansonella ozzardi</i>	Latinska Amerika, Karibi	da	da	kri, koža
<i>Mansonella perstans</i>	podсахarska Afrika, J Amerika	da	da	kri, koža
<i>Onchocerca volvulus</i>	podсахarska Afrika	da	da	koža, podkožje
<i>Schistosoma intercalatum</i>	Centralna in Z Afrika	da	da	jetra, prebavila
<i>Schistosoma japonicum</i>	Indonezija, JV Azija, Kitajska	da	da	jetra, prebavila
<i>Schistosoma mekongi</i>	Kambodža, Laos	da	da	jetra, prebavila
<i>Toxocara</i> spp. (visceralna larva migrans)	po vsem svetu	da	da	jetra, oči, pljuča
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	podсахarska Afrika, J in JV Azija, Brazilija, V Evropa	da	da	pljuča, osrednje živčevje
<i>Mycobacterium leprae</i>	podсахarska Afrika, J in JV Azija, Brazilija	da	da	koža, periferno živčevje

Helminti so prisotni po vsem svetu, najpogosteje pa v revnejših področjih sveta, predvsem v tropih. Najpogostejši povzročitelji okužb iz skupine helmintov so *Strongyloides* (*S.*) *stercoralis* in krvni metljaji (*Schistosoma* spp.), in sicer vrsti *Schistosoma haematobium* ter *Schistosoma mansoni*, redkeje *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* in *Necator americanus* (8). Najpogostejši povzročitelji, ki lahko povzročajo eozinofilijo, so prikazani v tabeli 3. Raziskava, ki je preučevala eozinofilijo pri 1.331 popotnikih, ki so se vrnili iz držav v razvoju (najpogosteje Bolivija, Pakistan, Ekvatorialna Gvineja), je pokazala, da je najpogostejša okužba s paraziti shistosomoza, sledi ji strongiloidoza (8).

Bolezni, ki jih povzročajo helminti, imenujemo helmintoze. Okuženi z naštetimi helminti po navadi ostanejo asimptomatski, pri otrocih pa lahko pride do prizadetosti rasti in upočasnjene razvoja spoznavnih sposobnosti. Ena izmed pomembnih helmintoz je strongiloidoza, ki lahko zaradi zmožnosti samookužbe in pomnoževanja več let vztraja v gostitelju. Čeprav po navadi ne povzroča simptomov, pa lahko povzroči življenjsko ogrožajoče stanje pri bolnikih z okvarjenim imunskim odzivom (8). Shistosomoza je prav tako pomembna helmintoza. V primeru nezdravljene helmintoze sečil lahko pripelje do razvoja karcinoma prehodnega epitelija sečnega mehurja, pri črevesni shistosomozni pa lahko pride do povečanih jeter in vranice (hepatosplenomegalija) in portalne hipertenzije (6).

OBRAVNAVA POPOTNIKA Z EOZINOFILIJO

Pri obravnavi popotnika z eozinofilijo nejasnega izvora je treba vzeti podrobno anamnezo in opraviti natančen klinični pregled.

Anamneza popotnika z neopredeljeno eozinofilijo mora vključevati (4):

- cilje potovanja,
- tip nastanitve (mestno ali podeželsko okolje),

- dolžino potovanja,
- način prehranjevanja (restavracije, hrana s ceste, uživanje surovega ali slabše pečene mesa ali morske hrane, pitje neustekleničene vode ali vode iz izvirov),
- dejavnosti med potovanjem (kopanje v sladki vodi, bosa hoja in ležanje na pesku, delo z zemljo, neposreden ali posreden stik z živalmi in njihovimi izločki ...) in
- simptome bolezni in njihovo časovno razporeditev (povišana telesna temperatura, izpuščaji, prebavne težave, simptomi težav z dihali ...), ki nam bodo kasneje pomagali usmeriti diagnostične preiskave.

Pri jemanju anamneze je pomembna pozornost na zdravila, vključno z zdravili brez recepta in prehranskimi dodatki, saj so tudi ti lahko vzrok asimptomatske eozinofilije.

Popotnikom z eozinofilijo ob prvem pregledu odvzamemo naslednje vzorce (9):

- kri za osnovne laboratorijske preiskave (hemogram z diferencialno krvno sliko, C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP), elektroliti, dušični retenti in jetrni testi),
- kri za usmerjene serološke preiskave glede na klinično sliko in epidemiološko izpostavljenost,
- blato za dokaz cist in jajčec parazitov (vzorci treh različnih odvajanj) in
- seč za dokaz jajčec *Schistosoma* spp.

Kot rečeno, je eozinofilija lahko prehodna in povezana s stopnjo premika parazita skozi tkiva. V tem obdobju v blatu pogosto (še) ni mogoče zaznati jajčec ali ličink parazitov. V času, ko povzročitelj okužbe doseže svetlino črevesja, eozinofilija običajno izgine in mikroskopija blata šele na tej stopnji postane pozitivna (4).

Po drugi strani večina seroloških testov postane pozitivnih šele 4–12 tednov po okužbi, torej so lahko, ko se prvič odkrije

eozinofilija, še negativni. Pogosto serološki testi za helminte navzkrižno reagirajo; npr. serologija filarij lahko postane pozitivna v primerih strongiloidoze, kar je treba imeti v mislih pri razlagi izvidov. Treba je upoštevati dejstvo, da nekatere okužbe s helminti lahko vztrajajo več desetletij po vrnitvi z endemičnih območjih (npr. filarioza, shistosomoza, okužba z *Echinococcus* spp. in okužba s *S. stercoralis*) (4).

STRONGILOIDOZA

Strongiloidoza je bolezen, povzročena s *S. stercoralis*, redkeje s *S. fuelleborni fuelleborni* in *S. fuelleborni kelleyi*. Ocenjeno je, da je po svetu okuženih 30–100 milijonov ljudi (10). *S. stercoralis* je razširjen predvsem v deželah tropskega in subtropskega pasu po celotnem svetu. Endemično se pojavlja tudi na Balkanu (Bosna in Hercegovina, Romunija). *S. fuelleborni fuelleborni* in *S. fuelleborni kelleyi* povzročata strongiloidozo ponekod po Aziji. Okužimo se ob stiku z zemljo (6).

Odrasli helminti v ugodnih okoliščinah, kot sta toplo in vlažno okolje, prosto živijo v zemlji. Ličinke predrejo nepoškodovano kožo in nato vstopajo v krvni obtok. Ko pripotujejo do pljuč, v pljučnih žilah prehajajo v pljučne mešičke, od tam pa potujejo po dihalnih poteh in po požiralniku v prebavni trakt. V dvanajstniku samice ležejo jajčeca, iz katerih nastanejo ličinke, ki so zmožne ponovne okužbe. Do razvoja ličink lahko pride tudi v črevesju gostitelja, kar omogoča samookužbo gostitelja skozi črevesno sluznico ali kožo ob zadnjiku (11).

Pri bolnikih, ki imajo ohranjen imunski odziv, okužba pogosto poteka asimptomatsko oz. z blago klinično sliko. Najpogosteje pa poteka kot kronična asimptomatska okužba, ki lahko postane simptomatska tudi več desetletij po akutni okužbi. Med potovanjem ličink imajo bolniki lahko težave s suhim kašljem. Največkrat navajajo prebavne težave (driska, zaprtje, slabost, pomanjkanje ješ-

čnosti). Okužba se lahko kaže tudi z značilno kožno spremembo, ki jo imenujemo *larva currens*. Pojavi se lahko kjer koli po telesu, pogosteje pa na zadnjičnem predelu, stegnih in spodnjem delu trebuha. Rdeče srbeče linije so posledica vnetnega odziva na ličinke, ki se širijo po podkožju (11).

Imunosupresivna zdravila (kortikosteroidi, metotreksat, kemoterapevtiki in določena biološka zdravila) lahko povzročijo nenadzorovano pomnoževanje parazitov (hiperinfekcija), ki pripelje do življenjsko ogrožajočega razsoja ličink, ki prizadene predvsem pljuča in črevesje in ima nezdravljena do 85 % smrtnost. Pri bolnikih, ki imajo predvideno dolgotrajnejše zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov, je zato treba pred uvedbo terapije preveriti serologijo na *Strongyloides* spp., v primeru pojava eozinofilije med zdravljenjem pa pravočasno pomisliti na okužbo in ustrezno ukrepati (6).

Okužbo najpogosteje dokažemo s serološko preiskavo. Pri bolnikih z okvarjenim imunskim odzivom lahko zaradi pomnoževanja parazitov dokažemo ličinke v blatu (11).

Vse okužene bolnike zdravimo. Terapija izbora je oralni ivermektin 200 µg/kg telesne teže, dva dneva zapored. Alternativno predstavlja albendazol v odmerku 400 mg dvakrat dnevno za tri do sedem dni, vendar ima nekoliko slabšo učinkovitost zdravljenja kot ivermektin. Bolniki s hiperinfekcijskim sindromom potrebujejo vsaj 14-dnevno zdravljenje z ivermektinom oz. dokler so ličinke prisotne v blatu. Pomemben del zdravljenja predstavlja tudi zmanjšanje oz. prilagoditev imunosupresivne terapije (11).

SHISTOSOMOZA

Shistosomoza je pomemben in relativno pogost vzrok eozinofilije pri popotnikih in je posledica okužbe s krvnimi metljaji (*Schistosoma* spp.). Tri glavne vrste, ki okužijo človeka, so *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* in *Schistosoma japonicum* (12). Na okužbo z njimi je treba

pomisliti pri popotniku z eozinofilijo, ki se je med potovanjem kopal v sladkih rekah in jezerih. Občasno se shistosomoza pojavlja v neendemičnih državah, kjer se širi z vodnimi razvojnimi projekti ali migracijami. Primer širjenja okužbe z migracijami je bil izbruh shistosomoze na Korziki leta 2013, ko se je okužilo 120 prebivalcev in turistov, ki so se kopali v reki Cavu. Podatki molekularne diagnostike so kasneje pokazali, da je bil verjetno vir okužen potnik iz zahodne Afrike (najverjetneje Senegala). Projekti gradnje jezov so možna mesta izbruhov shistosomoze. Pomembne so tudi migracije ljudi, okuženih s shistosomozo, npr. iz podeželskih predelov v mesta, kar lahko povzroči nove izbruhe v mestnih okoljih (13).

Življenjski krog parazita poteka v dveh gostiteljih, in sicer v sladkovodnih polžih in v sesalcih. Ob stiku s sladko vodo, ki je okužena s cercarijami, le-te prodrejo skozi kožo in se po krvnem obtoku razširijo v jetra, kjer se preoblikujejo v mlade metljaje in v portalni veni dozoriijo v odrasle parazite. Odrasli paraziti se nato selijo v venske pleteže ob tarčnih organih, kjer ležejo jajčeca, ki izločajo proteolitične encime. Ti omogočijo prodiranje skozi steno črevesja oz. steno mehurja in izločanje v seču in blatu (12).

Na mestu prehoda ličinke skozi kožo in posledične okužbe lahko opazimo urtikarielni izpuščaj, ki se pogosteje pojavlja pri popotnikih. Akutna shistosomoza (sindrom Katayama) je posledica preobčutljivostne reakcije na potujoče krvne metljaje in se razvije nekaj tednov do nekaj mesecev po okužbi (inkubacijska doba 14–84 dni) (13). Klinično se pokaže z vročino, bolečinami v mišicah, glavobolom, slabim počutjem, suhim kašljem, slabostjo in urtikarielnim izpuščajem. V obdobju reakcije na potujoče metljaje je v krvi prisotna eozinofilija, ki se pojavi med potovanjem ličink skozi tkiva in je lahko izrazita (koncentracija eozinofilcev je lahko več kot $5 \times 10^9/l$) (4).

Eozinofilija v sklopu sindroma Katayama počasi upada in lahko vztraja tudi do 32 tednov po začetku zdravljenja (14). Težave spontano izzvenijo v nekaj tednih, okužene osebe pa so nato več let asimptomatske do prehoda v kronično obliko, ko je eozinofilija še lahko prisotna, vendar je pomembno nižja v primerjavi z akutno stopnjo. Značilno je, da eozinofilija po začetku zdravljenja lahko prehodno poraste. Kronična shistosomoza je posledica kroničnega vnetnega odziva na jajčeca, ki se odlagajo v tkivih in postopoma vodi v fibrozo tkiv. Poznamo črevesno, jetrno in urogenitalno obliko kronične shistosomoze. Kronično vnetje je povezano tudi s tveganjem za razvoj ploščatoceličnega karcinoma mehurja, ki je močno povezan z okužbo s *Schistosoma haematobium*. Tumorji so pogosto večžariščni in se pojavljajo pri mlajših bolnikih (12).

Terapija izbora za zdravljenje okužbe, povzročene s *Schistosoma haematobium* in *Schistosoma mansoni*, je prazikvantel v enkratnem odmerku 40 mg/kg telesne teže. Za zdravljenje okužbe s *Schistosoma japonicum* in *Schistosoma mekongi* je potreben višji odmerek, in sicer 60 mg/kg telesne teže. Prazikvantel nima učinka na nezrele helminte v času zdravljenja, zato je za doseganje večje učinkovitosti zdravljenje treba ponoviti čez šest do osem tednov (4).

TROPSKA PLJUČNA EOZINOFILIJA

Tropska pljučna eozinofilija (TPE) je klinično izražanje limfatične filarioze, ki jo povzročajo paraziti filarije, ki naselijo limfne žile, in se pojavi pri manj kot 1 % bolnikov z limfatično filariozo. Človeško limfatično filariozo povzročajo tri vrste: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* in *Brugia timori* (15). Okužba se prenaša s komarji, človek pa je končni gostitelj. TPE se pojavlja v tropskih predelih, kjer so prisotni omenjeni paraziti, in je najpogostejša med mladimi odraslimi. Pogosteje se pojavlja pri moških. TPE nastane kot prekomeren odgovor na ujete filarije v pljučnem tkivu. Nastanek klinične slike

je počasen in se kaže z vročino, nočnim kašljem, dispnejo, piskanjem in utrujenostjo. Značilna je prisotnost periferne eozinofilije (koncentracija eozinofilcev je večja kot $3 \times 10^9/l$). Terapija izbora za zdravljenje TPE je dietilkarbamazin (angl. *diethylcarbamazine*, DEC) v odmerku 6 mg/kg telesne teže v treh odmerkih za skupno 21 dni. Večina bolnikov dobro odgovori na zdravljenje (15).

ZAKLJUČEK

Pri popotnikih, ki se vračajo iz držav v razvoju, in pri migrantih okužbe s paraziti predstavljajo pogost in pomemben vzrok eozinofilije. Najpogostejše dokazane okužbe s paraziti pri popotnikih so okužba s *S. stercoralis*, krvnimi metljaji ali črevesnimi glistami. Kljub temu so rezultati raziskav pokazali, da je celokupen diagnostičen pomen eozinofilije pri popotnikih omejen.

Ne glede na to pa se v primeru eozinofilije, kjer eozinofilci predstavljajo več kot 16 % levkocitov, verjetnost nalezljive bolezni poveča na več kot 60 % in pozitivna napovedna vrednost za okužbo s paraziti na 46,6 % (2). Pri bolnikih, ki imajo negativno epidemiološko anamnezo oz. so potovali le kratek čas, moramo pri diagnostiki biti pozorni na ostale možne vzroke eozinofilije. Velikokrat je eozinofilija izolirana najdba in edini vzrok napotitve na nadaljnjo diagnostiko. Ker strongiloidoza in shistosomoza v večini primerov potekata asimptomatsko oz. z blago klinično sliko, hkrati pa lahko povzročata trajno okvaro organov, je pomembno zgodnje odkrivanje in zdravljenje okužb. Le tako lahko preprečimo pozne posledice (v primeru shistosomoze) in v primeru uvedbe imunosupresivnega zdravljenja hiperinfekcijski sindrom (v primeru strongiloidoze).

LITERATURA

1. Park YM, Bochner BS. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010; 2 (2): 87–101.
2. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, et al. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis.* 2002; 34 (3): 407–11.
3. Klion AD. Eosinophilia: A pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015: 92–7.
4. Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, et al. British Infection Society and Hospital for Tropical Diseases. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J Infect.* 2010; 60 (1): 1–20.
5. Curtis C, Ogbogu PU. Evaluation and differential diagnosis of persistent marked eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35 (3): 387–402.
6. Mejia R, Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol.* 2012; 49 (2): 149–59.
7. O'Connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in infectious diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35 (3): 493–522.
8. Serre-Delcor N, Treviño B, Monge B, et al. Eosinophilia prevalence and related factors in travel and immigrants of the network +REDIVI. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35 (10): 617–23.
9. Stalowsky B. Eozinofilija pri popotniku [Eosinophilia in travellers]. In: Logar M, Beović B, Lejko-Zupanc T, eds. *Novosti v infektologiji in obravnava bolnikov z okužbami v urgentnih ambulantah.* Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2019. p. 236–41.
10. Schär F, Trostorf U, Giardina F, et al. *Strongyloides stercoralis*: Global distribution and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7 (7): e2288.
11. Nutman TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology.* 2017; 144 (3): 263–73.
12. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, et al. Human schistosomiasis. *Lancet.* 2014; 383 (9936): 2253–64.
13. Nelwan ML. Schistosomiasis: Life cycle, diagnosis, and control. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2019; 91: 5–9.
14. Lagler H, Ay C, Waneck F, et al. Characterisation of inflammatory response, coagulation, and radiological findings in Katayama fever: A report of three cases at the Medical University of Vienna, Austria. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 357.
15. Joanna VS. Tropical pulmonary eosinophilia: An epidemiological and clinical review. *Int J Respir Pulm Med.* 2019; 6 (1): 102.

David Zupančič¹

Malaria

Malaria

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: antimalariki, *Plasmodium*, kemoprofilaksa, zdravljenje malarije, cepivo

Malaria je ena izmed najpomembnejših nalezljivih bolezní. Povzroči več kot 600.000 smrtí letno, večino teh predstavljajo otroci v državah v razvoju. Bolezen pri človeku povzroča pet vrst iz rodu *Plasmodium*: *Plasmodium (P.) falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* in *P. knowlesi*, vektor za prenos so samice številnih vrst komarjev mrzličarjev (*Anopheles* spp.). V Evropi malaria ni več endemična. Gre za bolezen popotnikov, ki jo je nujno treba prepoznati in ustrezno zdraviti, saj lahko hitro napreduje tudi do smrtnega izida. Za zdravljenje najpogosteje uporabljamo derivate artemizina, pri čemer blažje oblike lahko zdravimo ambulantno, ob zapleteni obliki bolezni pa je nujna bolnišnična oskrba. Nekateri bolniki potrebujejo tudi zdravljenje v enoti intenzivne terapije. Popotnikom, ki potujejo v endemična področja, svetujemo preventivno jemanje antimalarikov (kemoprofilaksa). Od leta 2021 je za malarijo na voljo tudi cepivo, ki je namenjeno predvsem otrokom na področjih z visokim tveganjem za okužbo s *P. falciparum*. Za popotnike cepivo trenutno še ni na voljo.

ABSTRACT

KEY WORDS: malaria, *Plasmodium*, chemoprophylaxis, treatment of malaria, vaccination

Malaria remains one of the most important infectious diseases in humans, causing over 600.000 deaths worldwide. The majority of deaths are among children in third world countries. There are five species of the genus *Plasmodium* that cause malaria in humans: *Plasmodium (P.) falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* and *P. knowlesi*. The parasite is spread by the females of numerous species of mosquitoes *Anopheles* spp. In Europe, malaria is a travel-related disease. It requires prompt diagnosis and treatment because it can lead to fatal complications. Artemisinin derivatives are usually the first line of treatment. Mild forms of malaria may be treated in an outpatient setting, while a severe disease requires hospitalization, sometimes in the intensive care unit. Travelers that plan on visiting endemic countries are advised to take antimalarial medication for the entire duration of their visit (chemoprophylaxis). A vaccine against malaria has been developed and has been in use since 2021, specifically for children in areas with a high *P. falciparum* prevalence. Vaccination for travelers is not available yet.

¹ David Zupančič, dr. med, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; david.zupancic@kclj.si

UVOD

Malaria je ena najpomembnejših nalezljivih bolezni pri človeku, saj letno potrdimo več kot 200 milijonov primerov in več kot 600.000 smrti (1). Bolezen povzročajo parazitske znotrajcelične praživali *Plasmodium* (*P.*) spp. V tem rodu je znanih več kot 100 vrst, od katerih lahko človeka okuži 5 vrst: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* in *P. knowlesi* (2). Od omenjenih vrst je najbolj razširjen *P. vivax*, *P. falciparum* pa povzroča skorajda vse hude oblike bolezni in smrtnne primere zaradi malarije (3). Smrtnost zaradi malarije, ki jo povzroča *P. falciparum*, je tudi v razvitih državah še vedno visoka, predvsem zaradi poznega diagnosticiranja in neustreznega zdravljenja (do 3,8 % oz. do 20 % pri hudi obliki, zdravljeni v enoti intenzivne terapije) (2, 3).

EPIDEMIOLOGIJA IN BREME BOLEZNI

Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) je leta 1975 razglasila Evropo za področje brez malarije. Tudi v Sloveniji je to bolezen popotnikov. Malaria ostaja najpomembnejša in najpogostejša tropska in subtropska bolezen, saj na področjih, kjer je endemična, živi več kot 2,5 milijarde ljudi, kar je približno 40 % svetovnega prebivalstva (2). Najpogostejša je še vedno v Afriki, kjer beležimo več kot 95 % vseh primerov in smrti zaradi te bolezni (4, 5).

Zaradi malarije večinoma umirajo otroci, mlajši od pet let. Kljub pomembnim mednarodnim pobudam incidenca in smrtnost malarije že od leta 2015 ne kažeta trenda zmanjšanja (5). V letu 2020 je bilo ocenjenih 241 milijonov primerov in 627.000 smrti zaradi malarije, zaradi nezanesljivih virov poročanja pa so te številke pri državah v razvoju verjetno podcenjene. V primerjavi z letom 2015 to predstavlja 7 % več primerov in 12 % več smrti (5).

Skrb vzbujajoč trend v zadnjih letih je zagotovo vsaj delno posledica pandemije

koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), zaradi katere so bili okrnjeni marsikateri programi za omejevanje in zdravljenje malarije v državah v razvoju. Ob pandemiji je prišlo do preazporeditve sredstev, preobremenitve marsikaterih zdravstvenih sistemov in stopnjevanja neenakosti med sloji prebivalstva, kar se ne kaže le kot višje breme malarije, ampak tudi drugih pomembnih nalezljivih bolezni v državah v razvoju (npr. HIV in tuberkuloza) (5). Globalni cilj WHO je znižanje incidence in smrtnosti malarije za vsaj 90 % do leta 2030 (6). Leta 2019 je bil objavljen dokument Lancet Commission on Malaria Eradication, v katerem so podali oceno, da je svetovno izkoreninjenje možen, a izjemno ambiciozen cilj (7). Dodatno upanje ponuja dejstvo, da je oktobra leta 2021 WHO odobrila uporabo prvega cepiva proti malariji, tj. Mosquirix® (RTS, S (angl. *repeat epitope, T-cell epitope, viral surface antigen, mixed with additional hepatitis B surface antigen*)/AS01 (angl. *adjuvant S01*)) (6).

PATOGENEZA

Okužbo prenašajo na človeka samice številnih vrst komarjev mrzličarjev (*Anopheles* spp.). Možni, a zelo redki načini prenosa so tudi z matere na plod prek posteljice (kongenitalna malaria), z okuženimi iglami, ob presaditvi organov in ob transfuziji (2).

Življenjski krog parazita je zapleten in vključuje tako spolno kot nespolno razmnoževanje. Okužena samica komarja ob piku vnese sporozoite v človeka. Ti potujejo do jeter in se v hepatocitih začnejo nespolno deliti ter se razvijejo v merozoite. Merozoiti se sprostijo v krvni obtok, okužijo eritrocite in se razvijejo v trofozoite, ti pa se ponovno delijo v več merozoitov, ki tvorijo krvni shizont. Krvni shizont sčasoma predre eritrocit in razmnoženi merozoiti se sprostijo v kri, kjer zajedajo nove eritrocite (2, 8). Hemoliza vodi do anemije, h kateri dodatno prispevata še odstranjevanje okuženih eritrocitov iz obtoka v vranici in

motnja v eritropoezi, ki jo povzročajo paraziti (8). Nekateri merozoiti znotraj eritrocitov se diferencirajo v gametocite, ki so spolna oblika parazita in lahko več tednov krožijo po krvi, s katero jih nato ob piku vsrka samica komarja (2, 8, 9). Pri okužbah z vrstama *P. vivax* in *P. ovale* lahko namnoženi merozoiti v jetrih (imenujemo jih tkivni shizonti) ostanejo neaktivni tudi več mesecev ali celo let. Speče tkivne shizonte v jetrih imenujemo hipnozoiti, ob kasnejši aktivaciji pa sprožijo ponovitev (relaps) malarije (2).

Okužba s *P. falciparum* je najpogostejša in obenem najnevarnejša oblika malarije (2, 10). Povzročitelj *P. falciparum* lahko okuži eritrocite vseh starosti, zato pride do visoke parazitemije (delež eritrocitov, v katerih so prisotni paraziti, izražen v odstotkih) in zgodnje, hude anemije (2). Dodatno se lahko eritrociti, okuženi s *P. falciparum*, vežejo na endotelne celice krvnih kapilar. Tovrstna citoaderenca povzroči grmadeenje eritrocitov v majhnih žilah notranjih organov in vodi v motnje pretoka krvi in ishemijo tkiva (2).

KLINIČNA SLIKA

Najkrajša inkubacijska doba je 6–7 dni, večina ljudi zboli znotraj 14 dni po piku okuženega komarja. Najznačilnejši simptom bolezni je huda mrzlica, ki jo spremljata visoka vročina in potenje (2). Malarijo lahko glede na potek razdelimo na zapleteno in nezapleteno obliko. Delitev je pomembna zaradi odločitev o načinu zdravljenja (ambulantno ali bolnišnično) in tudi zaradi izbire protimikrobnih učinkovin. Višja, kot je parazitemija, več možnosti je, da bo prišlo do težjega poteka bolezni (11). Značilnosti obeh oblik so prikazane v tabeli 1.

V laboratorijskih izvidih pogosto ugotovljamo trombocitopenijo (80 % bolnikov), anemija pa je prisotna pri manj kot 25 % bolnikov. Levkocitoza je prisotna pri manj kot 5 % bolnikov in je običajno napovedni znak za težji potek bolezni. Pri zapleteni obliki bolezni je lahko prisotna presnovna acidoza, hipoglikemija (najdba, ki je običajno povezana z višjo parazitemijo), povišana koncentracija laktata, akutna ledvična okvara in diseminirana intravaskularna koagulacija (2).

Tabela 1. Znaki in simptomi nezapletene in zapletene malarije (1–3). GCS – glasgowska lestvica kome (Glasgow Coma Scale), HCO₃ – bikarbonat, DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija, Hb – koncentracija hemoglobina, ARDS – sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*).

Nezapletena malarija	Zapletena malarija
Vročina (več kot 92 %),	Znaki cerebralne malarije: stupor, GCS manj kot 11 ali koma več kot 30 minut po epileptičnem napadu,
mrzlica (79 %),	ledvična odpoved (diureza manj kot 400 ml/dan, porast kreatinina več kot 265 μmol/l ali sečnine več kot 20 mmol/l),
glavobol (70 %),	acidoza (arterijski pH, nižji od 7,2 ali HCO ₃ , nižji od 15 mmol/l),
potenje (64 %),	hipoglikemija (glukoza, nižja od 2,2 mmol/l),
hepatosplenomegalija,	DIK s spontanimi krvavitvami (iz dlesni, nosu, prebavnega trakta, makroskopska hematurija),
bruhanje,	hipotenzija in šok (sistolni tlak, nižji od 70 mmHg),
driska,	huda anemija (Hb, nižji od 70 mg/l),
bolečine v mišicah in sklepih,	zlatenica s serumskim bilirubinom, višjim od 50 mmol/l,
kašelj,	hiperparazitemija (višja od 10 %),
hemoliza,	nekardiogeni pljučni edem ali ARDS, saturacija brez dodatka kisika, manjša od 92 %, tahipneja, večja od 30/min.
zlatenica.	

DIAGNOSTIKA

Ker so začetni simptomi malarije neznačilni, je najbolj pomembno, da pri bolnikih, ki se vračajo iz endemičnega področja, pomislimo na možnost okužbe. Ob tem je ključna epidemiološka anamneza. Zakasnjena diagnoza in zdravljenje sta povezana z višjo smrtnostjo zaradi bolezni (9). Temelj diagnostike je še vedno pregled goste kaplje krvi in krvnega razmaza s svetlobnim mikroskopom. V gosti kaplji so eritrociti hemolizirani, paraziti pa zgoščeni na majhni površini, zato lahko potrdimo njihovo prisotnost tudi ob majhni parazitemiji, ne moremo pa določiti vrste povzročitelja. Krvni razmaz nam omogoča določitev vrste *Plasmodium* sp. v njem, stopnje parazitemije in razvojne oblike parazita (2).

Najboljše vzorce za pregled dobimo, kadar opravimo odvzem krvi med epizodo mrzlice. Zato moramo ob visokem kliničnem in epidemiološkem sumu na okužbo pregledovati krvne vzorce vsakih 12 ur oz. ob napadu vročine ali mrzlice (2).

Na voljo imamo hitre teste za malarijo, ki temeljijo na dokazovanju antigenov povzročitelja s pomočjo značilnih monoklonskih protiteles. Taki testi so dragoceni predvsem za endemična področja malarije, in sicer v državah v razvoju, kjer je infrastrukturna podpora zdravstvu omejena. Ne potrebujejo elektrike ali posebnih naprav, rezultat pa je na voljo v 15–20 minutah (12). Obstaja mnogo različnih komercialnih hitrih testov, ki se med sabo razlikujejo. Seznam tistih, ki jih je neodvisno ocenil WHO, je na voljo na spletu in se redno posodablja (13).

ZDRAVLJENJE

Izbira protimikrobne učinkovine je odvisna od vrste *Plasmodium* sp., pričakovane odpornosti proti zdravilom in resnosti okužbe. Nikoli ne izberemo istega zdravila, kot ga je popotnik uporabljal za kemoprofilakso (2). Priporočila za zdravljenje so zbrana v tabeli 2 (nezapletena malarija) in tabeli 3 (zapletena malarija).

Posebna opozorila pri zdravljenju

Malarija, povzročena s *P. ovale*, *P. vivax* ali *P. malariae*, je redko ogrožajoča za življenje, zato sprejem v bolnišnico ob blagi klinični sliki ni nujen (1, 2). V bolnišnico sprejemo vse bolnike, pri katerih dokažemo okužbo s *P. falciparum*, in vse bolnike, pri katerih gre za zapleteno obliko bolezni, ne glede na povzročitelja (2).

Po zaključenem zdravljenju malarije, povzročene z vrstama *P. vivax* in *P. ovale*, je potrebno še zdravljenje za izkoreninjenje jetrnih oblik parazita (hipnozoitov) s primakinom v odmerku 30 mg dnevno, 14 dni (2). Nosečnic ne smemo zdraviti z doksiciklinom, primakinom, meflokinom ali atovakon/progvaniolom (3, 14, 15). Meflokin (Lariam®) za zdravljenje uporabimo le izjemoma zaradi hudih stranskih učinkov zdravila v terapevtskih odmerkih (2).

Antimalariki za zdravljenje zapletene malarije so v parenteralni obliki. Enako zdravimo tudi bolnike, ki zaradi slabosti ali bruhanja ne zmorejo zaužiti zdravila peroralno. Ob zdravljenju s kininom so najpogostejši neželeni učinki tinitus, glavobol, slabost ter motnje vida in sluha. Odvisni so od odmerka in večinoma prehodni, saj izzvenijo po zaključku zdravljenja (3, 14). Kinin lahko zaradi vpliva na izločanje inzulina povzroči hipoglikemijo, zato je priporočeno redno spremljanje vrednosti krvnega sladkorja (16). Lahko tudi podaljša QT-dobo, zato je treba med zdravljenjem spremljati EKG (3).

Pojav odpornosti proti zdravilom

Pojav večkratno odpornih povzročiteljev malarije je zaskrbljujoč, saj lahko pomembno zavre globalni trud za znižanje bremena malarije. Pomemben javnozdravstveni cilj na svetovni ravni je ohranjenje učinkovitosti derivatov artemizina (artesunat in artemeter). Gre za učinkovine, izolirane iz sladkega pelina (*Artemisia annua*), ki zelo hitro znižajo količino *Plasmodium* spp. v krvi in jih predpisujemo v kombinaciji s komple-

mentarnimi učinkovinami, ki uničijo preostale parazite in pozdravijo okužbo (največkrat lumefantrin ali meflokin) (17). Odpornost na derivate artemizina je opredeljena kot zakasnelo odstranjevanje parazitov iz krvnega obtoka. Za zdaj se zdi, da so tudi odporni povzročitelji odporni le delno

in da se skoraj vsi bolniki, okuženi z odpornimi paraziti, na zdravljenje še vedno dobro odzovejo, dokler je komplementarno zdravilo učinkovito. WHO spremlja učinkovitost zdravil na krajevni ravni in priporoča spremembo smernic, kadar ta upade pod 90 % (17). Najnovejše informacije so dostopne na

Tabela 2. Zdravljenje nezapletene malarije (1, 2). *P.* – *Plasmodium*.

Vrsta <i>Plasmodium</i> spp.	Zdravilo	Režim zdravljenja odraslih
<i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> in <i>P. ovale</i> (odporni proti klorokinu) ali neopredeljena malarija 20 mg/120 mg (Riamet®)	artemeter/lumefantrin 20 mg/120 mg (Riamet®)	4 tablete ob urah 0, 8, 24, 36, 48, 60 (skupaj 24 tablet)
	ali atovakon/progvaniil 250 mg/100 mg (Malarone®)	4 tablete enkrat dnevno, 3 dni
	ali meflokin 250 mg (Lariam®) – uporabljamo zelo redko zaradi stranskih učinkov	3 tablete takoj, po 8 urah 2 tableti, po nadaljnjih 8 urah še 1 tableto (bolniki, lažji od 60 kg, zadnjo tableto izpustijo)
	ali kinin (Chinini chloridum®) prašek + doksiciklin (Vibramycin®) ali klindamicin (Klimicin®)	600 mg/8 ur, 7 dni + 100 mg/12 ur, 7 dni ali 300 mg/8 ur, 7 dni
	primakin (Primaquine®) po zaključenem zdravljenju pri <i>P. vivax</i> ali <i>P. ovale</i>	30 mg enkrat dnevno, 14 dni
<i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> in <i>P. ovale</i> (občutljivi na klorokin)	klorokin 250 mg (Resochin®)	4 tablete takoj, 2 tableti ob urah 6, 24 in 48
	primakin (Primaquine®) po zaključenem zdravljenju pri <i>P. vivax</i> ali <i>P. ovale</i>	30 mg enkrat dnevno, 14 dni
<i>P. malariae</i> , <i>P. knowlesi</i>	klorokin 250 mg (Resochin®)	4 tablete takoj, 2 tableti ob urah 6, 24 in 48

Tabela 3. Zdravljenje zapletene malarije (1, 3). TM – telesna masa, iv. – intravensko, po. – peroralno.

Zdravilo	Odmerjanje
Kinin dihidroklorid + Doksiciklin ali + Klindamicin	20 mg/kg TM iv. (teče 4 ure) v enkratnem odmerku, nato 10 mg/kg TM/8 ur iv. (teče 4 ure), 7 dni 100 mg/12 ur po., 7 dni
Artezunat	2,4 mg/kg TM iv. ob naslednjih urah: 0, 12, 24, nato 1,2 mg/kg TM iv. enkrat dnevno, skupno 7 dni
Artemeter	3,2 mg/kg TM im. prvi dan, nato 1,6 mg/kg TM im. enkrat dnevno, 7 dni

spletu v interaktivni aplikaciji Malaria Threat Map (18). Klorokin za zdravljenje uporabimo le ob malariji, pridobljeni v delih sveta, kjer še ni dokazane odpornosti (2).

Čeprav je pojav odpornosti proti zdravilom zaskrbljujoč, so trenutno vsi sevi *P. falciparum* občutljivi na vsaj dve izmed kombinacij derivatov artemizina (17).

Zdravljenje v enoti intenzivne terapije

Najpomembnejši zapleti hude malarije so pljučni edem, cerebralna malaria, akutna ledvična odpoved, huda anemija in krvavitve (tabela 1). Med presnovnimi zapleti sta najpogostejši presnovna acidoza in hipoglikemija. Pri mnogih bolnikih z zapleteno obliko malarije je sočasno prisotnih več zapletov. Ti se lahko že v nekaj urah stopnjujejo do smrtnega izida. Kljub podpor-nemu zdravljenju v enoti intenzivne terapije ima huda oblika malarije s *P. falciparum* visoko smrtnost (nad 20 %) (3). Dejavniki tveganja za težji potek bolezni so starost nad 65 let, ženski spol, nosečnost, naivni imunski status, pridružene kronične bolezni, odsotnost kemoprofilakse z antimalariki in odložena uvedba zdravljenja (19–21). Do kliničnega poslabšanja navadno pride tri do sedem dni po začetku vročine, več kot 97 % smrti zaradi malarije pa povzroča *P. falciparum* (3, 17).

V začetnem zdravljenju je potrebno parenteralno nadomeščanje tekočin – pri odmerjanju moramo biti zelo previdni zaradi nevarnosti prehoda tekočine v tretji prostor in razvoja pljučnega ali možganskega edema. Cilj nadomeščanja tekočin je restriktivna hidracija, ki bo zadostna za prekrvitev tkiv, ob tem pa ne smemo odlašati tudi z vazoaktivno in inotropno podporo. Akutna ledvična odpoved, ki se pojavi v 24–50 % primerov zapletene malarije v zahodnem svetu, je v večini primerov prehodna. Tudi v tem primeru se priporoča zgodnje zdravljenje z nadomestnimi oblikami (hemodializo, hemofiltracijo), da se izognemo

hipervolemiji. Zaradi motnje zavesti ali dihalne odpovedi je lahko potrebna intubacija z mehansko ventilacijo; prognozo lahko izboljšamo z upoštevanjem načel protektivne ventilacije (3, 22).

Jasnih vrednosti hemoglobina, pri katerih se priporoča nadomeščanje koncentriranih eritrocitov, v literaturi ni. Smernice obravnave kritično bolnih navadno priporočajo transfuzijo koncentriranih eritrocitov pri vrednostih hemoglobina pod 70 g/l oz. pri hematokritu pod 20 % (1, 3, 22, 23). Nekateri viri opisujejo uporabo izmenjalne transfuzije med eksperimentalnim zdravljenjem zapletene malarije z visoko parazitemijo, a za zdaj ni dokazov o vplivu te na preživetje (15, 23, 24). Čeprav je trombocitopenija pri zapleteni malariji zelo pogosta, so krvavitve redke. Za dajanje krvnih pripravkov se odločimo pri spontanah krvavitvah in pri absolutnem številu trombocitov pod $5 \times 10^9/l$ (1, 23, 24).

Učinkovitost zdravljenja preverjamo dnevno s spremljanjem plazemske parazitemije, ki mora upasti po prvih 24 urah zdravljenja. V začetku zdravljenja lahko namreč zaznamo povečanje parazitemije zaradi razpada že okuženih eritrocitov in izločanja merozoitov. Pri 5–10 % bolnikov z malarijo, povzročeno s *P. falciparum*, pride do relapsa s ponovnim pojavom bolezenskih znakov v enem mesecu od začetka zdravljenja (3).

PREPREČEVANJE BOLEZNI

Malarijo preprečujemo s splošnimi ukrepi za zaščito pred piki komarjev (izpostavitvena profilaksa – sredstva za odganjanje mrčesa, mreže proti komarjem) in z uporabo zdravil (kemoprofilaksa) (2).

Kemoprofilaksa

Vsem popotnikom svetujemo jemanje anti-malarikov v zaščitnih odmerkih ves čas bivanja na področjih, kjer se pojavlja malaria (oz. že pred odhodom in tudi po vrnitvi – priporočila so zbrana v tabeli 4). Za

Tabela 4. Priporočena zdravila za zaščito popotnikov (kemoprofilaksa), odmerki in režim jemanja (2).

Zdravilo	Odmerek	Trajanje profilakse
Atovakon/progvaniil 250 mg/100 mg (Malarone®)	1 tableta dnevno	1–2 dni pred vstopom in še 7 dni po odhodu z endemičnega področja
Meflokin 250 mg (Lariam®)	1 tableta tedensko	1 teden pred vstopom in še 4 tedne po odhodu z endemičnega področja
Doksiciklin 100 mg	1 tableta dnevno	1–2 dni pred vstopom in še 4 tedne po odhodu z endemičnega področja
Klorokin 300 mg baze (500 mg soli)	1 tableta tedensko	1 teden pred vstopom in še 4 tedne po odhodu z endemičnega področja
Tafenokin 100 mg	200 mg dnevno (2 tableti 100 mg) 3 dni, nato enkrat na teden	3 dni pred prihodom v endemično področje in še enkrat v tednu po odhodu z endemičnega območja

otroke uporabljamo manjše odmerke, prilagojene telesni teži. Popotnik lahko zbolí kljub ustreznemu jemanju zaščitnih zdravil (2).

Cepljenje

WHO je 6. 10. 2021 priporočil uporabo prvega cepiva proti malariji, imenovanega RTS,S/AS01, za cepljenje otrok v subsaharski Afriki in drugih področjih z visoko incidenco s *P. falciparum* povzročene malarije (6). RTS,S vključuje rekombinantno beljakovino, ki je podobna površinskemu antigenu sporozoita *P. falciparum*, AS01 pa je adjuvans (25). Deluje torej na sporoizitni krog in preprečuje okužbo jeter, kjer bi parazit dozorel, se namnožil in sprostil v krvni obtok (6). Velika raziskava, ki je potekala v sedmih afriških državah, je dokazala za 29 % manjše tveganje za hudo obliko malarije pri otrocih, starih med 5–17 mesecev, cepljenih s tremi odmerki in poživitevni odmerkom cepiva RTS,S/AS01 (26). Čeprav se morda zdi delež zaščite nizek, pa je za bolezen, zaradi katere vsake dve minuti umre otrok, tudi 29 % znižanje tveganja za težji potek zelo pomemben dosežek (6). V kombinaciji s sezonsko kemoprofilakso lahko učinkoviti programi cepljenja zniža-

jo število smrti zaradi malarije za več kot 70 % (27).

ZAKLJUČEK

Malarija na globalni ravni ostaja izjemen javnozdravstveni problem in zelo pomemben vzrok smrti, predvsem otrok in nosečnic. WHO izvaja stalen nadzor nad endemičnimi področji, vključno s spremljanjem pojava parazitov, odpornih proti zdravilom. Od leta 2021 je na voljo tudi cepivo, za katerega obstaja velika možnost, da bo v kombinaciji s kemoprofilakso in splošnimi ukrepi obrnilo zaskrbljujoči trend števila primerov in smrti zaradi malarije. V Sloveniji ostaja malarija bolezen popotnikov. Ker lahko zelo hitro napreduje in je lahko tudi smrtna, je ključno, da na diagnozo pomislimo pri bolniku, ki se vrača z endemičnega področja, četudi je morda jemal kemoprofilakso. Zdravljenje lahko poteka ambulantno ali bolnišnično, odvisno od teže bolezni. Najbolj prizadeti bolniki so sprejeti v enoto intenzivne terapije. Popotnikom, ki načrtujejo potovanje v državo, kjer je malarija endemična, svetujemo upoštevanje načel izpostavitvene profilakse in jemanje anti-malarikov v preventivnem odmerku za celoten čas potovanja.

LITERATURA

1. World Health Organization. WHO Guidelines for malaria. Geneva: World Health Organization; 2022.
2. Kotar T, Volčansek G, Radšel A, et al. Izbrana poglavja iz tropske medicine. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 486–90.
3. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, et al. Clinical review: Severe malaria. *Crit Care*. 2003; 7 (4): 315–23.
4. WHO: World malaria report 2018 [internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citirano 2023 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275867>
5. Editorial. Malaria in 2022: A year of opportunity. *Lancet*. 2022; 399 (10335): 1573.
6. Editorial. Malaria vaccine approval: A step change for global health. *Lancet*. 2021; 398 (10309): 1381.
7. Chen I, Cooney R, Feachem RGA, et al. The Lancet Commission on malaria eradication. *Lancet*. 2018; 391 (10130): 1556–8.
8. Durmachev A, Lavazec C, Verdier F. Erythropoiesis and malaria, a multifaceted interplay. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (21): 12762.
9. Daily J, Minuti A, Khan N. Diagnosis, treatment, and prevention of malaria in the US: A review. *JAMA*. 2022; 328 (5): 460–71.
10. White NJ. Severe malaria. *Malar J*. 2022; 21: 284.
11. Gonçalves BP, Huang CY, Morrison R, et al. Parasite burden and severity of malaria in Tanzanian children. *N Engl J Med*. 2014; 370 (19): 1799–808.
12. Bell D, Peeling RW. Evaluation of rapid diagnostic tests: Malaria. *Nat Rev Microbiol*. 2006; 4 (Suppl 9): S34–8.
13. WHO: Prequalified in vitro diagnostics [internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://extranet.who.int/pqweb/vitro-diagnostics/vitro-diagnostics-lists>
14. Clark IA, Budd AC, Alleva LM, et al. Human malarial disease: A consequence of inflammatory cytokine release. *Malar J*. 2006; 5: 85.
15. Tan KR, Wiegand RE, Arguin PM. Exchange transfusion for severe malaria: Evidence base and literature review. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (7): 923–8.
16. Ogetii GN, Akech S, Jemutai J, et al. Hypoglycaemia in severe malaria, clinical associations and relationship to quinine dosage. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 334.
17. WHO: Tackling antimalarial drug resistance [internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-UCN-GMP-2020.07>
18. WHO: Malaria threat map [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <http://apps.who.int/malaria/maps/threats>
19. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the ICU: Report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167 (5): 684–9.
20. Blumberg L, Lee RP, Lipman J, et al. Predictors of mortality in severe malaria: A two year experience in a non-endemic area. *Anaesth Intensive Care*. 1996; 24 (2): 217–23.
21. Schwartz E, Sadetzki S, Murad H, et al. Age as a risk factor for severe *Plasmodium falciparum* malaria in nonimmune patients. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 (10): 1774–7.
22. Marks M, Gupta-Wright A, Doherty JF, et al. Managing malaria in the intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2014; 113 (6): 910–21.
23. Pasvol G. The treatment of complicated and severe malaria. *Br Med Bull*. 2006; 75–6: 29–47.
24. White NJ, Breman JG. Malaria. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. *Harrison's infectious diseases*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education, 2013. p. 1151–73.
25. Bejon P, Lusingu J, Olotu A, et al. Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *N Engl J Med*. 2008; 359 (24): 2521–32.
26. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: Final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015; 386 (9988): 31–45.
27. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1005–17.

Karla Berlec¹, Tadeja Kotar²

Potovalna driska

Travelers' Diarrhea

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: potovalna driska, profilaksa potovalne driske, zdravljenje potovalne driske, odpornost na antibiotike

Med potovanjem ima težave zaradi potovalne driske več kot polovica popotnikov; spremeni lahko program potovanja, pokvari počitnice, službeno potovanje ali povzroči dolgotrajne težave. Najpogostejši povzročitelj potovalne driske so bakterije. Popotnik mora biti pred potovanjem seznanjen z ukrepi, ki zmanjšajo tveganje za potovalno drisko, ter z navodili glede ustrezne hidracije in uporabe zdravil za samozdravljenje driske na potovanju glede na klinično sliko. Ne priporoča se rutinske antibiotične profilakse, ki je smiselni ukrep samo pri visoko tveganih skupinah. Pri blagih driskah se priporoča uporabo loperamida, pri zmerni do hudi driski pa antibiotikov. Smernice priporočajo enkratne odmerke antibiotikov, da čim manj vplivamo na mikrobiom in tveganje za kolonizacijo z večkratno odpornimi bakterijami. Hud problem predstavlja hitro naraščajoča odpornost nekaterih bakterij (*Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.) na antibiotike, predvsem v Jugovzhodni Aziji, na kar moramo biti pozorni pri predpisovanju zdravil za samozdravljenje in pri obravnavi popotnika s potovalno drisko po vrnitvi domov.

ABSTRACT

KEY WORDS: travelers' diarrhea, travelers' diarrhea prophylaxis, travelers' diarrhea treatment, antibiotic resistance

More than a half of all travelers develop travelers' diarrhea at some point. It can cause a mild disturbance, change the travelers' travel plan, or even cause long-term problems. In the majority of travelers' diarrhea cases, the main cause is bacteria. Travelers should be familiar with preventive measures for avoiding travelers' diarrhea, and they should understand when to begin self-treatment and what treatment options should be used according to clinical presentation. They should be familiar with basic hygiene measures and appropriate methods of rehydration, as well as the use of loperamide and antibiotics. Antimicrobial prophylaxis is not recommended routinely and should only be considered for high-risk travelers. For the treatment of mild travelers' diarrhea, hydration and loperamide alone are recommended. For moderate to severe travelers' diarrhea, antibiotics are the treatment of choice. Single dose antibiotic regimens are preferred in order

¹ Karla Berlec, dr. med., Enota za klinično prehrano, Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; tadeja.kotar@kclj.si

to minimize the impact of medication on the gut microbiome. There is an increasing association between travel, travelers' diarrhea, antibiotic use and the acquisition of multi-drug-resistant bacteria (including colonization with such bacteria). Rapidly increasing antibiotic resistance of certain bacteria (*Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.) is a major challenge, especially in Southeast Asia. We should keep this in mind when prescribing antibiotics for self-treatment, and while seeing a patient with travelers' diarrhea upon return.

UVOD

Potovalna driska (PD) je najpogostejše obojenje, povezano s potovanjem, s kar 10–40% tveganjem na vsaki potovalni poti. Prizadene 30–70% popotnikov, odvisno od predela in obdobja potovanja. Raziskave so pokazale, da kljub upoštevanju enostavnega priporočila zavri, skuhaj, olup ali pozabi (angl. *boil it, cook it, peel it or forget it*) popotniki vseeno zbolijo, predvsem zaradi slabih higienskih ukrepov v lokalnih restavracijah (1). V prispevku so predstavljene novosti v obravnavi PD in indikacijah za profilakso z antibiotiki pri izbranih skupinah popotnikov ter najnovejše smernice za predpisovanje zdravil za samozdravljenje PD. Podana so tudi priporočila za zdravljenje, ko samozdravljenje ne zadošča.

NOVE OPREDELITVE POTOVALNE DRISKE

PD je običajno opredeljena kot tri ali več odvajanj tekočega blata v 24 urah z vsaj enim dodatnim simptomom, kot so trebušni krči, tenezmi, slabost, bruhanje in/ali nujnost odvajanja blata med potovanjem ali ob vrnitvi domov (2). Namesto opredelitve resnosti driske, ki temelji na pogostosti odvajanj, se priporoča uporaba klasifikacije PD glede na vpliv driske na sposobnost popotnika za opravljanje vsakodnevnih opravil. Majhno število odvajanj blata z vročino in hudimi krči lahko bolnika namreč onemogoči bolj kot šest odvajanj tekočega blata brez krčev in bolečine (2). V uporabi so naslednje nove opredelitve PD (2, 3):

- Blaga driska: driska, ki je sprejemljiva, ni stresna in ne vpliva na načrtovane dejavnosti potovanja. Opisujemo nekaj odvajanj neizoblikovanega blata, brez resnih spremljajočih simptomov.
- Zmerna driska: driska, ki je za popotnika stresna ali vpliva na njegove načrtovane dejavnosti. To je neodvisno od števila odvajanj, običajno so prisotni pomembni spremljajoči simptomi brez znakov za invazivno okužbo, npr. vročine, prisotnosti krvi v blatu.
- Huda driska: driska, ki onemogoči popotnika ali povsem prepreči načrtovane dejavnosti. Odvajanje blata s krvjo in/ali vročino se obravnava kot hudo drisko.
- Vztrajajoča (perzistentna) driska: driska, ki traja dva tedna ali več.

EPIDEMIOLOGIJA

Najpomembnejši dejavnik tveganja za PD je cilj potovanja. Svet poenostavljeno delimo v tri področja glede na tveganje za PD (1, 4). Tveganje glede na zemljepisno razdelitev se v zadnjih desetih letih ni bistveno spremenilo:

- Države z nizkim tveganjem: ZDA, Kanada, Avstralija, Nova Zelandija, Japonska, države Severne in Zahodne Evrope.
- Države z zmernim tveganjem: države Vzhodne Evrope, Južna Afrika, določeni karibski otoki.
- Države z visokim tveganjem: večina Azije, Bližnji vzhod, Afrika, Mehika, Srednja in Južna Amerika.

ETIOLOGIJA

PD je klinični sindrom, ki se razvije kot posledica okužbe z različnimi črevesnimi patogeni. Najpogostejši povzročitelji drisk so bakterije, ki povzročajo okoli 80–90 % PD. Virusi naj bi predstavljali 5–8 % okužb, kar pa je, glede na zadnje raziskave, najverjetneje podcenjeno (5). Ob tem moramo upoštevati spremenjeno diagnostiko PD, saj se vedno pogosteje uporabljajo molekularne metode, s katerimi dokažemo vedno več mikroorganizmov. Postavlja se vprašanje, ali so res vsi dokazani povzročitelji odgovorni za klinično sliko. Pri okužbah s paraziti, ki predstavljajo približno 10 % povzročiteljev PD, predvsem pri dolgotrajnih popotnikih, se simptomi razvijejo počasneje (1, 4, 5). Med bakterijami ostaja najpogostejša povzročiteljica PD enterotoksigena *Escherichia coli*, sledijo ji *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp. in *Salmonella* spp. Enteroagregacijska in druge *Escherichie coli* so prav tako pogosti vzroki PD. Povečana je pojavnost *Aeromonas* spp. in *Plesiomonas* spp. Nezdravljena bakterijska driska običajno traja tri do sedem dni. Virusna driska je najpogosteje povzročena z norovirusi, rotavirusi in astrovirusi in običajno traja dva do tri dni (1). Z novimi diagnostičnimi metodami, npr. verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), se ugotavlja trend povečanega zaznavanja norovirusa v primerjavi z drugimi patogeni (5, 6). *Giardia duodenalis* je najpomembnejši parazit, ki povzroča PD. *Entamoeba histolytica* ter *Cryptosporidium* spp. sta relativno manj pogosta povzročitelja. Tveganje za okužbo s *Cyclospora cayetanensis* je močno zemljepisno in sezonsko odvisno, največje je v Nepalju, Peruju, Gvatemali in na Haitiju. *Dientamoeba fragilis* je bičkar, občasno povezan z drisko pri popotnikih. Driska, ki jo povzročajo paraziti, lahko brez zdravljenja vztraja tedne ali celo mesece (1). Podrobneje so etiološki povzročitelji PD predstavljeni v tabeli 1.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika PD je raznolika, vse od blagih krčev in urgentnih odvajanj tekočega blata do hudih trebušnih bolečin, vročine, bruhanja in krvave driske. Inkubacijska doba med izpostavitvijo in izraženo klinično sliko lahko nakaže etiologijo. Bakterijski toksini običajno povzročijo simptome v nekaj urah. Bakterijski in virusni patogeni imajo inkubacijsko dobo 6–72 ur, paraziti pa imajo običajno inkubacijsko dobo od enega do dveh tednov; driska se redko pojavi v prvih dneh potovanja. Izjema je *Cyclospora cayetanensis*, v primeru katere se okužba hitro izrazi na področjih visokega tveganja. Pri norovirusih je v ospredju bruhanje. Driske, povzročene z *Giardia duodenalis* ali *Entamoeba histolytica*, imajo običajno bolj postopen začetek z blažjimi simptomi, z dva do pet odvajanj tekočega blata na dan. Akutni pojav gastroenteritisa lahko vodi v vztrajajoče prebavne simptome, tudi v odsotnosti vztrajajoče okužbe. Tovrstno klinično sliko se običajno označi kot poinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja. Druge posledice po okužbi so lahko reaktivni artritis in Guillain-Barréjev sindrom (1). Na področju posledic po okužbi potekajo številne raziskave obravnavane patologije.

Večina primerov PD je akutnih in samoomejujočih, določen odstotek popotnikov pa razvije dolgotrajne, več kot 14 dni trajajoče, prebavne simptome, ki so lahko različne etiologije (8):

- vztrajajoča driska ali sočasna okužba z drugim organizmom, ki ni odgovoril na izkustveno zdravljenje,
- neznan bolezen prebavil, ki se je izrazila po enterični okužbi, ali
- poinfekcijski pojav.

Vztrajajoča driska

Podaljšani simptomi driske so prisotni pri popotnikih, ki so imunsko oslabljeni, pri popotnikih, ki se po zdravljenju bakterijskega povzročitelja ponovno okužijo s patogeni, ali pri popotnikih, ki so okuženi

Tabela 1. Etiološki povzročitelji in epidemiologija potovalne driske (PD) (4, 7). PD – potovalna driska, ED – endemična driska, EPEC – enteropatogena *Escherichia coli*.

Povzročitelj	Epidemiologija
<i>Shigella</i> spp.	pomemben rezervoar so okužene osebe, krvava driska z vročino ali brez se pojavi pri polovici okuženih, je vzrok za 6–10 % PD in ED
<i>Salmonella</i> spp., netifusni tip	pomemben rezervoar so perutnina in kokošja jajca, povzroči akutno drisko, ki se lahko zaplete z bakteriemijo (v 6–8 % pri zdravih in v 50 % pri ljudeh s pridruženimi boleznimi), je vzrok za 6–10 % PD in ED
<i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella paratyphi</i>	človek je edini rezervoar, značilen je skupek treh simptomov (visoka vročina, glavobol, trebušne težave), najpogosteje se pojavlja v Indiji, Indoneziji in Jugovzhodni Aziji, vsako leto po svetu zbolijo zaradi trebušnega tifusa 12–33 milijonov ljudi, od tega jih 500.000–600.000 umre, v zadnjih desetletjih ga v Sloveniji in drugih industrializiranih deželah srečujemo predvsem pri popotnikih, ki so potovali po endemičnih področjih
<i>Campylobacter jejuni</i>	rezervoar je perutnina, vročina ali krvava driska se pojavi pri polovici okuženih, je glavni določljiv vzrok za Guillain-Barréjev sindrom, je vzrok okoli 10 % PD v Aziji in okoli 5 % PD v Latinski Ameriki in Afriki
<i>Clostridium difficile</i>	je glavni vzrok za z antibiotiki povzročeno drisko pri hospitaliziranih bolnikih, je vzrok ED v državah v razvoju
Enterotoksigena <i>Escherichia coli</i>	je glavni vzrok za PD in driske pri otrocih v državah v razvoju (pri odraslih manj pogosto), je vzrok občasnih izbruhov driske v razvitih državah
EPEC	povzroča izbruhe driske v vrtcih, je pomemben vzrok za PD in ED
Enterohemoragična <i>Escherichia coli</i> ali <i>Escherichia coli</i> , ki proizvajajo šiga toksin	pomemben rezervoar je govedo, pri okoli 10 % okuženih otrok lahko povzroči hemolitični uremični sindrom, je redek vzrok za PD
<i>Aeromonas</i> spp.	v Aziji je pogost vzrok PD in ED
<i>Plesiomonas</i> spp.	je pomemben vzrok PD in ED, povezanih z uživanjem morskih sadežev
<i>Vibrio</i> spp.	kolera je redek vzrok PD pri popotniku s sumom na kolero so potrebni takojšnji javnozdravstveni ukrepi
Zastrupitev s toksini, ki jih izločajo <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> in <i>Clostridium perfringens</i>	Po zaužitju termostabilnega toksina, ki ga izloča <i>Staphylococcus aureus</i> , se bruhanje pojavi v 2–7 urah, po zaužitju toksina, ki ga izloča <i>Bacillus cereus</i> , sta možna dva sindroma: <ul style="list-style-type: none"> • bruhanje v 2–7 urah po zaužitju ali • vodena driska v 12–16 urah. po zaužitju toksina, ki ga izloča <i>Clostridium perfringens</i> , se pojavi vodena driska v 12–16 urah

s paraziti (7). *Giardia* spp. je prepričljivo najverjetnejši povzročitelj vztrajajoče driske. Če okužbe ne zdravimo, simptomi vztrajajo mesece, tudi pri gostitelju z normalnim imunskim odzivom. Parazita lahko dokažemo z mikroskopiranjem blata, ugotavljanjem antigenov, imunofluorescenco ali molekularno diagnostiko. V primeru močnega kliničnega suma na okužbo z *Giardia duodenalis* se odločimo za terapevtski preizkus, kljub temu da povzročitelja nismo dokazali (8).

Vztrajajoče driske povezujejo tudi s tropsko sprue. Tropska sprue je klinična entiteta neznanega vzroka, povezana z vztrajajočo drisko in malabsorpcijo. Težave nastopijo večinoma le pri dolgotrajnih potovanjih oz. osebah, ki so se preselile. Pri kratkotrajnih popotnikih je tropska sprue zelo redka (7, 8). Simptomi so najverjetneje povezani z okužbo, vendar značilni patogeni še niso prepoznani.

Okužba s *Clostridium difficile*

Okužba s *Clostridium* (*C.*) *difficile* je lahko posledica zdravljenja bakterijskega patogena s fluorokinoloni ali drugimi antibiotiki, sledi lahko celo kemoprofilaksi malarije. Nanjo je treba pomisliti, ko se bolnik z vztrajajočo drisko ne odziva na izkustveno antibiotično zdravljenje. Pri postavljanju diagnoze je zato vedno pomembno preveriti prisotnost toksina *C. difficile* v blatu (8). Epidemiologija okužbe s *C. difficile* med svetovnimi popotniki še ni povsem jasna. Dejavniki, povezani z mednarodnim potovanjem, kot so uporaba antibiotikov in spremembe v črevesni mikrobioti, lahko predstavljajo povečano tveganje za popotnike za okužbo s tem patogenom. Zdravniki, ki obravnavajo popotnika po vrnitvi domov, morajo biti pozorni na okužbo s *C. difficile* kot na morebitni vzrok za drisko (8, 9).

Skrite bolezni prebavil

V določenih primerih je vztrajanje prebavnih simptomov povezano s kronično boleznijo prebavil ali dovzetnostjo zanj, ki jo razkrije enterična okužba. Najpogostejša je celiakija. Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB), tako Crohnova bolezen kot ulcerozni kolitis, se lahko izrazi po akutni epizodi PD. Prevladujoča hipoteza predpostavlja, da eksogeni patogen spremeni mikrobioto posameznika, kar sproži vnetno črevesno bolezen v genetsko obremenjenih ljudeh.

Ob prisotnosti klinične slike KVČB moramo pri popotniku diferencialno diagnostično pomisliti tudi na okužbo z *Entamoeba* spp. Pri bolnikih, ki odvajajo blato s sledovi krvi, ali s pojavom novonastale sideropenične anemije je treba pomisliti tudi na kolorektalnega raka (7, 8).

Ob prisotnosti klinične slike KVČB moramo pri popotniku diferencialno diagnostično pomisliti tudi na okužbo z *Entamoeba* spp. Pri bolnikih, ki odvajajo blato s sledovi krvi, ali s pojavom novonastale sideropenične anemije je treba pomisliti tudi na kolorektalnega raka (7, 8).

Poinfekcijski pojav

V določenem odstotku bolnikov z vztrajajočimi prebavnimi simptomi ne najdemo nobenega značilnega vzroka. Akutni infekcijski driski sledi začasna enteropatija z atrofijo vilusov, zmanjšano absorptivno površino in pomanjkanjem črevesnih disaharidaz, npr. laktaze. To lahko vodi v osmotsko drisko, predvsem po zaužitih večjih količinah laktoze, saharoze, sorbitola ali fruktoze. Občasno se lahko začetek simptomov sindroma razdražljivega črevesja (angl. *irritable bowel syndrome*, IBS) poveže z akutnim začetkom gastroenteritisa. IBS, ki se razvije po akutnem enteritisu, se imenuje poinfekcijski IBS. Vse preiskave na patogene in druge bolezni prebavil so negativne. Ali uporaba antibiotikov zmanjša ali poveča pojav poinfekcijskega IBS, ni znano (8).

PREPREČEVANJE POTOVALNE DRISKE

PD se lahko izognemo s strogim upoštevanjem splošnih nasvetov za preprečevanje driske. Nasveti so podrobneje predstavljene v prispevku Posvet pred potovanjem – splošni nasveti popotnikom.

Neantibiotična profilaksa

Za preprečevanje PD se lahko pri popotnikih uporabi bizmutov subsalicilat (BSS). Z uživanjem BSS se zmanjša incidenca PD za približno 60 % (2). Stranski učinki zdravila so temno obarvanje jezika, črno obarvano blato, slabost, zaprtje in šumenje v ušesih. BSS ni primeren za popotnike z alergijo na aspirin, ledvično insuficienco, putiko, za bolnike, ki prejemajo anti-koagulantna zdravila ali se zdravijo z metotreksatom, ob hudih boleznih prebavil ter pri nosečnicah (2).

V primerjavi z mednarodnimi smernicami iz leta 2017, ko še ni bilo dovolj dokazov, da bi dostopni prebiotiki ali probiotiki lahko preprečili PD, je več raziskav pokazalo statistično značilno učinkovitost probiotikov pri preprečevanju PD (2, 10). Predvideva se, da bo v prihodnosti možno ugotoviti stanje odpornosti posameznikove mikrobiote proti kolonizaciji, ugotoviti manjkajoče mikroorganizme oz. njihovo sposobnost delovanja. Z uporabo določenega probiotičnega organizma ali mešanice bi tako lahko okrepili odpornost črevesne mikrobiote (5). Za krepitev odpornosti gostiteljeve mikrobiote z namenom preprečitve okužbe in neželene kolonizacije lahko uporabimo probiotike nove generacije, prebiotike ali dietno prilagoditev, vendar so za oceno uporabnosti teh ukrepov potrebne nadaljnje raziskave (1, 11).

V določenih državah obstaja oralna cepivo proti koleri – Dukoral®, ki zagotavlja delno zaščito tudi proti enterotoksigeni *Escherichii coli* (ETEC). Zaščita proti driski je kratkotrajna. Potekajo številne raziskave za razvoj novih cepiv, usmerjenih proti povzročiteljem PD (1, 7).

Antibiotična profilaksa

Ne priporoča se rutinske antibiotične profilakse (1, 2). Ne zagotavljajo zaščite pred nebakterijskimi povzročitelji, odstranijo oz. spremenijo lahko normalno zaščitno mikrobioto črevesja, povečujejo možnost

okužbe tako s *C. difficile* kot tudi z večkratno odpornimi bakterijami (9). Uporaba antibiotikov lahko povzroči tudi alergijske in druge neprijetne reakcije ter zmanjša možnosti zdravljenja, če slučajno pride do PD (1, 12).

Antibiotično profilakso izjemoma svetujemo samo pri kratkotrajnih popotnikih, ki so visoko ogroženi za hudo PD, npr. imunsko oslabljeni popotniki ali popotniki z resnimi kroničnimi boleznimi, pri katerih pričakujemo težji potek in zaplete. Profilakso priporočamo tudi v primeru pomembnih potovanj (npr. športnikom med tekmovanji, poklicnim glasbenikom, politikom itd.) ali v primeru potovanja, med katerimi popotniki ne bodo imeli dostopa do zadostne zdravstvene oskrbe. Fluorokinoloni so bili dolgo časa najbolj učinkoviti antibiotiki za profilakso in zdravljenje bakterijskih povzročiteljev PD, vendar je naraščajoča globalna odpornost *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. in *Shigella* spp. močno omejila njihovo uporabnost. Trenutni antibiotik izbora za profilaktično uporabo je rifaksimn, širokospektralni antibiotik, ki se ne absorbira (1, 2, 5).

ZDRAVLJENJE

Oralna rehidracija

Ob driski pride do izgube tekočin in elektrolitov. Pomembno je njihovo nadomeščanje, še posebno pri majhnih otrocih in odraslih s kroničnimi boleznimi. Pri zdravih odraslih popotnikih je huda dehidracija zaradi PD neobičajna, razen če je driska podaljšana. Vseeno rehidracija skupaj z drugimi načini zdravljenja pomaga, da se popotnik hitro počuti bolje. Popotniki morajo paziti, da za hidracijo uporabljajo tekočine, ki so originalno zaprte, obdelane s klorom ali prevrete. V primeru obsežnih izgub je najboljše nadomeščanje z oralno rehidracijsko raztopino, široko dostopno v lekarnah in trgovinah v večini držav v razvoju (običajno se en zavojček praška raztopi v enem litru prevrete ali obdelane

vode). V primerih blage driske se lahko rehidracijo doseže z uživanjem katerih koli okusnejših pijač (vključno s športnimi), čeprav lahko uživanje velike količine presladkih pijač povzroči osmotsko drisko (1).

Prehrana

Pri PD se ne priporoča posebnih prehranskih diet, priporoča pa se pogosto uživanje manjših obrokov hrane. Ni jasnih dokazov za pogosto priporočeno dieto banan, riža, jabolčne čežane in toasta (angl. *bananas, rice, applesauce and toast*), kot tudi za pogosto svetovano izločitev mleka in mlečnih izdelkov (13). Izjema je okužba z *Giardia* spp., za katero je znano, da lahko povzroči laktozno intoleranco, zato se med epizodo driske ter nekaj tednov po njej, vse do umiritve simptomatike, mesec dni svetuje brezmlčna dieta.

Hrano, ki spada v sklop varovalne črevesne prehrane in ima majhno vsebnost vlaknin, popotniki običajno bolje tolerirajo kot drugo prehrano (7, 14). V ta sklop spadajo fermentirani mlečni izdelki, npr. jogurt, skuta, sir iz posnetega mleka, kuhano ali dušeno nemastno meso, pršut, kuhane oz. dušene ribe, oluščeni riž, pšenični zdrob, testenine, kuhan krompir, nemasten prepečenec, krekerji, bel in polbel kruh. Sadje se priporoča v obliki kompotov, čežane, priporoča se tudi zrele banane in kaki, odsvetovano je lupinasto, pečkato sveže in suho sadje. Od zelenjave se običajno priporoča kuhano ali dušeno, brez grobe celuloze, npr. korenje, buče, špinačo, rdečo peso. Odsvetuje se uživanje ocvrtilih jedi, neoluščenega riža, izdelkov iz polnozrnate moke, ješprenja, leče, ajde, drugih žit z lupino, rženega, koruznega, ovsenega, ajdovega in črnega kruha. Potrebno je izogibanje zelo začinjeni hrani (14).

Antimotilitetna zdravila

Antimotilitetna zdravila zagotovijo simptomatsko olajšanje, zato so uporabna v zdravljenju PD. Sintetični opiat, kot je loperamid

(Seldiar® ali Lopacut®), lahko zmanjšajo frekvenco črevesnega odvajanja in tako popotniku omogočijo vožnjo z avtobusom ali letalom. Imajo tudi antisekretorni učinek. Antimotilitetnih zdravil se ne priporoča kot edino zdravljenje pri bolnikih s krvavo drisko ali pri tistih, ki imajo drisko in vročino. Uporaba loperamida skupaj z antibiotikom se je izkazala za varno, tudi v primerih invazivnih patogenov (1, 2).

Začetni odmerek loperamida sta dve tableti (skupaj 4 mg), v primeru nenadzorovane driske se svetuje zaužitje dodatnih 2 mg po vsakem odvajanju mehkega ali tekočega blata, dnevni odmerek pa ne sme preseči 16 mg. Popotnike je treba poučiti, da terapevtski učinek loperamid doseže v eni do dveh urah, zato je dodatne odmerke treba vzeti šele kasneje, v ustreznih časovnih odmerkih, da se izognemo zaprtju (2).

Antibiotiki

Antibiotiki dokazano učinkovito skrajšujejo bolezen na dan in pol, v kombinaciji z loperamidom pa na manj kot en dan. Skrajšanje trajanja boleznih pogosto omogoči popotniku, da nadaljuje s potovanjem (2).

Vedno bolj so znane negativne posledice prekomerne rabe antibiotikov za zdravljenje PD. Med njimi so povečano tveganje za večkratno odporne bakterije, vpliv na mikrobiota popotnikov ter okužba s *C. difficile*, na kar moramo misliti pri predpisovanju antibiotika (1, 4, 5, 8, 9, 12, 15–17).

Učinkovitost določenega antibiotika je odvisna od povzročitelja in njegove občutljivosti na izbrani antibiotik. Fluorokinoloni, npr. ciprofloksacin ali levofloksacin, so bili dolgo časa zdravila izbora PD. Zaradi naraščajoče odpornosti na to skupino antibiotikov, predvsem med izolati *Campylobacter* spp., se jih odsvetuje za zdravljenje srednje hude do hude driske v Južni in Jugovzhodni Aziji. Izven Azije fluorokinoloni še vedno ostajajo možnost zdravljenja. Povečana odpornost na fluorokinolone se pojavlja tudi v drugih predelih sveta in pri drugih patogenih, kot

sta npr. *Shigella* spp. in *Salmonella* spp. (1, 2, 5, 9).

V številnih državah, kot sta Nepal in Indija, ugotavljajo porast odpornosti na azitromicin pri *Campylobacter* spp., še več pa pri ETEC in *Shigella* spp. Omenjene ugotovitve so zelo zaskrbljujoče, saj je azitromicin zdravilo izbora za zdravljenje PD tako v Jugovzhodni Aziji kot tudi globalno (5). Pri zdravljenju z azitromicinom je potrebna pazljivost pri popotnikih s podaljšanim QT-intervalom zaradi nevarnosti za vzdržujočo ventrikularno tahikardijo (2).

Rifaksimín, oralni rifampicin, ki se praktično ne absorbira iz črevesja, je bil odobren za zdravljenje PD, povzročene z neinvazivnimi patogeni (1, 2, 7). Ob kliničnem sumu na okužbo s *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ali druge vzroke invazivnih drisk se uporabo odsvetuje (2). Za zdravljenje neinvazivnih patogenov se je rifaksimínu pridružil še rifamicin. Ugotavlja se primerljivo učinkovitost s ciprofloksacinom, brez pomembne razlike v času od zadnjega odvajanja neizoblikovanega blata. Rifamicin ima manjši vpliv na mikrobiom in posledično

manjše tveganje za okužbo z večkratno odpornimi mikroorganizmi med potovanjem, kar bi lahko zmanjšalo tudi zaplete po okužbi (5, 18). Pri sumu na okužbo s *Salmonella typhi* in *Salmonella paratyphi* izkustveno zdravimo s ceftriaksonom, razen če je bil bolnik v Pakistanu – pojav izredno odpornega seva (angl. *extensively drug-resistant*, XDR) *Salmonella typhi* v Pakistanu predstavlja veliko skrb.

Režimi jemanja zdravil z enojnimi odmerki so enakovredni režimom z več odmerki in so tudi bolj praktični (tabela 2). Zdravljenje z enojnim odmerkom fluoro-kinolonov je dobro ustaljen. Najboljši režim za azitromicin je enojni odmerek 1000 mg, vendar stranski učinki, predvsem slabost, lahko omejijo uporabo tega velikega odmerka. Odmerek se lahko razdeli na dva polovična odmerka na isti dan (1, 2, 19).

Zdravljenje potovalnih drisk, ki jih povzročajo paraziti

Giardia duodenalis je najpogostejši povzročitelj PD med paraziti. Zdravilo izbora je metronidazol, v primeru odpovedi tega zdravljenja pa kombinacija metronidazola

Tabela 2. Priporočila za antibiotično zdravljenje akutne driske (1, 2). po. – peroralno, iv. – intravensko, ETEC – enterotoksigena *Escherichia coli*.

Antibiotik	Aplikacija	Odmerek	Trajanje zdravljenja
Azitromicin ^{a,b}	po.	1000 mg ali 500 mg	enkratni odmerek ^c ali enkrat dnevno tri dni
Levofloksacin	po.	500 mg	enkratni odmerek ^c ali enkrat dnevno tri dni
Ciprofloksacin	po.	750 mg ali 500 mg	enkratni odmerek ^c ali enkrat dnevno tri dni
Rifaksimín ^d	po.	200 mg na 8 ur	trodnevni režim
Rifamicin	po.	388 mg na 12 ur	trodnevni režim
Cefotaksim ^e	iv.	1 g na 24 ur	7–14 dni

^a Zdravilo izbora v Jugovzhodni Aziji in Indiji zaradi na fluorokinolone odporne *Campylobacter* spp. ali v drugih zemljepisnih področjih, če se sumi na *Campylobacter* spp. ali odporne ETEC.

^b Prednostni režim za krvavo drisko ali drisko z vročino.

^c Če simptomi ne izginejo v 24 urah, nadaljevanje z dnevnimi odmerki do tri dni.

^d Rifaksimína in rifamicína ne uporabljamo pri kliničnem sumu na okužbo s *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ali druge vzroke invazivne driske.

^e Cefotaksim izkustveno uvedemo pri sumu na trebušni tifus.

in albendazola. Drugo možnost zdravljenja predstavljata tinidazol in nitazoksanid, ki v Sloveniji nista dostopna. Kriptosporidoza je običajno samoomejujoča pri ljudeh z ohranjenim imunskim odzivom. Zdravljenje je potrebno pri osebah z okvarjenim imunskim odzivom. Okužbe z *Entamoeba histolytica* zdravimo z metronidazolom ali tinidazolom, ki mu sledi zdravljenje s paromomicinom (1).

Samozdravljenje potovalne driske

Popotnika podučimo, da če bolezen ni moteča in ne spreminja njegovega potovanja (blaga PD), posebno zdravljenje ni potrebno. V takem primeru mora predvsem uživati dovolj tekočin, v poštev pride tudi loperamid. Kadar gre za zmerno PD (bolezen ima vpliv na potovanje, vendar je še znosna), lahko poleg hidracije popotnik za lajšanje težav vzame loperamid in enkratni odmerek antibiotika za hitrejše izboljšanje simptomov. Ob predpisu antibiotika razložimo tudi nevarnosti antibiotičnega samozdravljenja. V primeru hude PD (če popotnika bolezen omeji na posteljo ali na sobo), svetujemo poleg obilne rehidracije in loperamida tudi antibiotično zdravljenje.

Opozorila (2):

- Pri predpisovanju antibiotika za samozdravljenje PD moramo upoštevati možnost odpornosti na antibiotike v določenih predelih sveta.

- Priporoča se pazljivost pri izkustveni uporabi rifaksimina in rifamicina v področju patogenov, ki povzročajo invazivne driske.
- Popotnik mora biti seznanjen, da mora, če se simptomi kljub samozdravljenju ne začnejo izboljševati znotraj 24–36 ur, poiskati zdravniško pomoč.

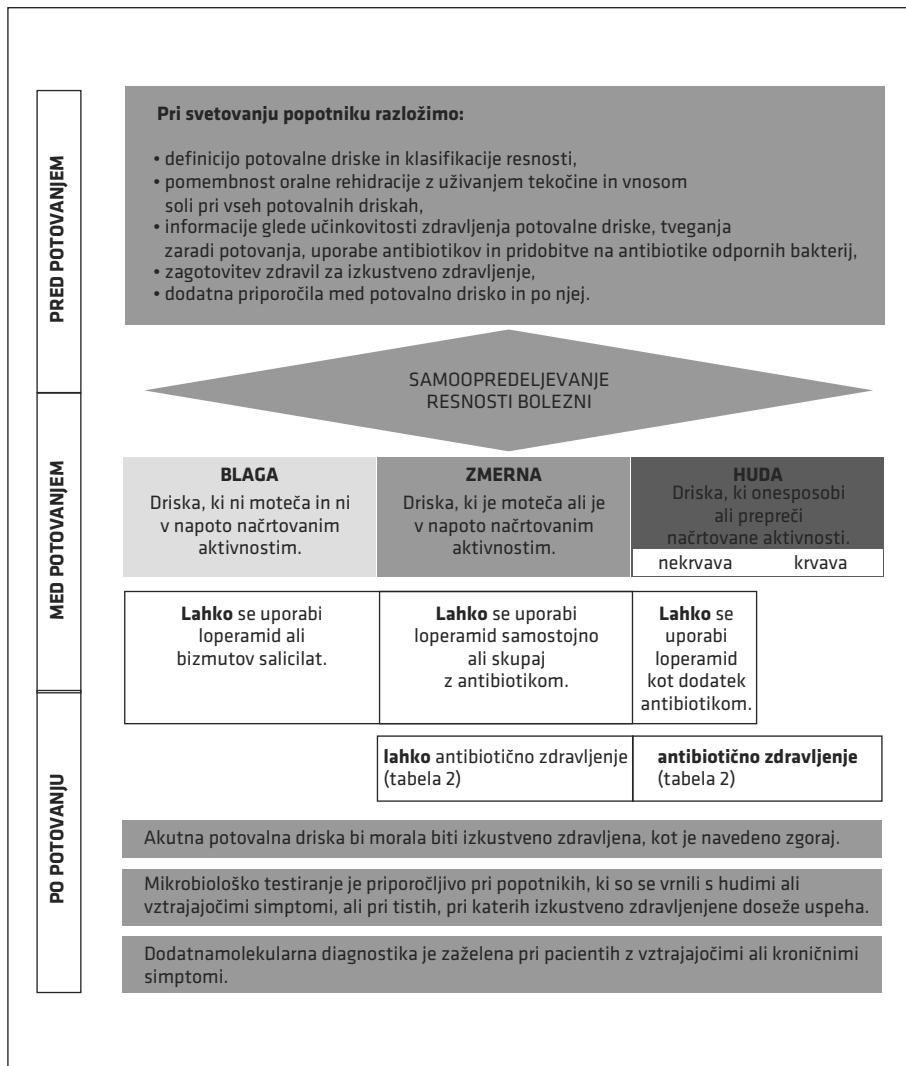
Prospektivna raziskava iz leta 2021 je pokazala, da je jemanje antibiotikov upravičeno pri tretjini popotnikov (16). Kljub ustreznim navodilom popotniki vzamejo antibiotike že v primeru blage in zmerne driske. Zaradi vedno večjega pojava protimikrobne odpornosti bo potreben pregled trenutnih smernic iz leta 2017, potrebna bodo tudi strožja navodila, kdaj je res upravičeno samozdravljenje z antibiotiki. Le-to se že sedaj priporoča predvsem v primeru hude driske, driske, ki onesposobi popotnika, in driske, ki prepreči njegove načrtovane dejavnosti (15–17).

POZNE POSLEDICE POTOVALNE DRISKE Sprememba mikrobiote

Ugotavlja se, da je pri vseh popotnikih, ki so imeli PD, prišlo do padca raznolikosti mikrobiote. Opisovali so povečano število vrst iz taksonov Proteobacteria in Bacteroidetes ter zmanjšanje števila vrst iz taksona Firmicutes. Pri popotnikih s PD brez antibiotičnega zdravljenja je prišlo do povrnitve mikrobiote na stanje pred potovanjem znotraj prvega meseca po vrnitvi s potovanja (5).

Tabela 3. Samozdravljenje potovalne driske (PD) (2). PD – potovalna driska, BSS – bizmutov subsalicilat.

Zdravljenje PD	Ukrepi
Zdravljenje blage PD	rehidracija, antimotilitetna zdravila, npr. loperamid, BSS; antibiotičnega zdravljenja se ne priporoča
Zdravljenje zmerne PD	antibiotiki (azitromicin, rifaksimim, rifamicin, fluorokinoloni); loperamid se lahko uporabi samostojno ali kot dodatek antibiotiku
Zdravljenje hude PD	antibiotiki (zdravilo izbora je azitromicin); fluorokinoloni in rifaksimim se lahko uporabijo za zdravljenje hude, nekrvave PD, brez vročine



Slika 1. Algoritem obravnave potovalne driske (2).

Reaktivni artritis

Prospektivna raziskava Tuompa in sodelavcev v letu 2020 je pokazala, da je okužba z diareogeno *E. coli*, posebno z enteroagregativno in enteropatogeno *Escherichia coli* povezana s tveganjem za razvoj reaktivnih mišično-skeletnih simptomov, neodvisno od resnosti driske (20). Ti simptomi vključujejo bolečine v sklepih, bolečine v križu, otekline sklepov in sinovitis (5, 20).

ZAKLJUČEK

Potovanja so ponovno postala del našega življenja. Ne smemo pozabiti, da se ne srečujemo samo z novimi ljudmi, ampak tudi z drugačnim mikrobiološkim okoljem in higijenski standardi priprave hrane. V času večkratno odpornih bakterij, ki se širijo tudi s pomočjo popotnikov, moramo biti pri predpisovanju antibiotikov za potovalno lekarno izjemno previdni. Kadar se

odločimo za predpis antibiotika za samozdravljenje PD, se moramo zavedati dejstva, da bo popotnik sočasno diagnostik, izvajalec in bolnik. Zagotavljanje jasnih pisnih navodil popotnikom glede splošne profilakse pred PD in navodila glede hidracije ter režima jemanja zdravila za samozdrav-

ljenje PD je ključnega pomena (19). Nujen bo pregled trenutnih smernic iz leta 2017 z namenom priprave strožjih navodil, kdaj je samozdravljenje z antibiotičnim zdravljenjem res upravičeno, predvsem zaradi strmega naraščanja antimikrobne odpornosti (15, 16).

LITERATURA

1. Connor BA. Travelers' Diarrhea. [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2017 [citirano 2017 Jul 20]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/travelers-diarrhea>
2. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers diarrhea: A graded expert panel report. J Travel Med. 2017; 24 (Suppl 1): S57–74.
3. Steffen R. Epidemiology of travellers' diarrhea. J Travel Med. 2017; 24 (Suppl 1): S2–5.
4. Kotar T, Voljčanjšek G, Radšel A, et al. Izbrana poglavja iz tropske medicine. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 497–8.
5. Adler AV, Ciccotti HR, Trivitt SJH, et al. What's new in travellers' diarrhoea: Updates on epidemiology, diagnostics, treatment and long-term consequences. J Travel Med. 2022; 29 (1): 99.
6. Leshem E. Norovirus as a frequent cause of traveller's diarrhoea. J Travel Med. 2019; 26 (8): 159.
7. Praper K, Kotar T. Potovalna driska. Med Razgl. 2013; 52 (Suppl 5): 89–97.
8. Connor BA. Persistent Travelers Diarrhea. [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2017 [citirano 2017 Jul 20]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/persistent-travelers-diarrhea>
9. Michael Stevens A, Esposito DH, Stoney RJ, et al. *Clostridium difficile* infection in returning travellers. J Travel Med. 2017; 24 (3): 10.1093/jtm/taw099.
10. Bae JM. Prophylactic efficacy of probiotics on travelers' diarrhea: An adaptive meta-analysis of randomized controlled trials. Epidemiol Health. 2018; 40: e2018043.
11. Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. J Travel Med, 2017; 24 (Suppl 1): S39–43.
12. Kantele A, Mero S, Kirveskari J, et al. Fluoroquinolone antibiotic users select fluoroquinolone-resistant ESBL-producing enterobacteriaceae (ESBL-PE) – Data of a prospective traveller study. Travel Med Infect Dis. 2017; 16: 23–30.
13. Alexandraki I, Smetana GW. Acute viral gastroenteritis in adults. [internet] Waltham: Up to date; c2023 [citirano 2017 Jul 20]. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-gastroenteritis-in-adults?search=13.%09Alexandraki%20I,%20Smetana%20GW.%20Acute%20viral%20gastroenteritis%20in%20adults.%20%5Binternet%5D%20Up%20to%20date;%20%5Bcitirano%202017%20Jul%2020%5D.%20source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
14. Jelenko U, Mastnak DM. Prehrana in vnosi tekočine pri ileostomi. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017.
15. Ericsson CD, Riddle MS. Should travel medicine practitioners prescribe antibiotics for self-treatment of travelers' diarrhea? J Travel Med. 2018; 25 (1).
16. Turunen KA, Kantele A. Revisiting travellers' diarrhoea justifying antibiotic treatment: Prospective study. J Travel Med. 2021; 28 (3): 237.

17. McDonald LC. Effects of short- and long-course antibiotics on the lower intestinal microbiome as they relate to traveller's diarrhea. *J Travel Med.* 2017; 24 (Suppl 1): S35–38.
18. Steffen R, DuPont HL. Rifamycin SV-MMX® as the recommended self-treatment for moderate to severe travellers' diarrhoea: Reply. *J Travel Med.* 2019; 26 (3): 14.
19. Connor BA, Riddle MS. Perspectives: Antibiotics in travelers diarrhea – Balancing the risks & benefits. [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2017 [citirano 2017 Jul 20]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/perspectives-antibiotics-in-travelers-diarrhea-balancing-the-risks-and-benefits>
20. Tuompo R, Lääveri T, Hannu T, et al. Reactive arthritis and other musculoskeletal symptoms associated with acquisition of diarrhoeagenic *Escherichia coli* (DEC). *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (5): 605–11.

Miša Korva¹, Tatjana Avšič-Županc²

Mikrobiološka diagnostika virusnih okužb pri popotnikih

Microbiological diagnostics of viral infections in returning travelers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: denga, chikungunya, rumena mrzlica, MPOX, hemoragične vročice

Popotniki se pogosto domov vrnejo bolni, zaradi česar jih kar 80 % poišče zdravniško pomoč. Zaradi globalizacije in dostopnejših potovanj zabeležimo pri potnikih iz Slovenije vse pogostejše bolezni, ki so sicer endemične v Afriki, Aziji, na Karibih, v Amerikah ali ob Indijskem oceanu. Klinična slika in anamneza bolnika običajno nista zadostni za postavitve diagnoze. Zato je za nedvomno potrditev povzročitelja potrebna občutljiva, sodobna in zanesljiva mikrobiološka diagnostika. Med najpogostejšimi virusnimi tropskimi boleznimi pri popotnikih, še posebej pri tistih, ki se vračajo s povišano telesno temperaturo, bolečinami v mišicah ali sklepih ter izpuščaji, so arbovirusi. Med njimi pa so najpogostejši povzročitelji virusi denge, chikungunya in Zika. Večje tveganje za resnejše okužbe imajo popotniki, ki se pogosto vračajo v tujino, da bi obiskali prijatelje in sorodnike, in tam ostanejo dlje časa. Pri takih popotnikih je pomembno, da pomislimo tudi na porajajoče se viruse, ki so sicer redki, a lahko povzročijo hude bolezni, kot npr. bližnjevzhodni respiratorni sindrom, krimsko-kongoška hemoragična mrzlica ali virusna bolezen ebola. Pravočasna prepoznavanje teh ni pomembna le zaradi zdravljenja popotnika, ampak tudi zaradi velikega vpliva teh bolezni na javno zdravje, saj so znane po hitrem mednarodnem širjenju.

ABSTRACT

KEY WORDS: dengue, chikungunya, yellow fever, MPOX disease, viral haemorrhagic fevers

The acutely ill returning traveler is a common clinical scenario. Because of globalization and increased accessibility of travel, travelers from Slovenia are increasingly at risk for diseases that are otherwise endemic to Africa, Asia, the Caribbean, the Americas, or the Indian Ocean. The patient's clinical picture and anamnestic history are usually insufficient to make a diagnosis. Therefore, a sensitive, state-of-the-art, reliable microbiology laboratory is required to confirm the diagnosis. Among the most common tropical diseases in travelers, especially those who return with fever, muscle or joint pain, and rash, are certainly arboviruses, such as dengue, chikungunya, and the Zika virus. A special group of travelers are those frequently returning abroad to visit friends and relatives and staying for extended periods of time, as they are at a higher risk for serious

¹ Doc. dr. Miša Korva, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; misa.korva@mf.uni-lj.si

² Prof. dr. Tatjana Avšič-Županc, univ. dipl. biol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; tatjana.avsic@mf.uni-lj.si

infections. In such cases, it is important to be vigilant for rare but highly pathogenic emerging infections such as Middle East Respiratory Syndrome, Crimean-Congo hemorrhagic fever, or the Ebola virus disease. Timely detection of such diseases is important, not only for the treatment of the traveler, but also because they are known to spread rapidly and could have major public health implications.

UVOD

Zaradi globalizacije, povečanja mobilnosti, nizkocenovnih letov in boljše dostopnosti eksotičnih lokacij postajajo bolezni, povezane s potovanji, vse pogostejše in tako je njihovo pravočasno in zanesljivo prepoznavanje vse pomembnejše. Svetovna turistična organizacija (United Nations World Tourism Organization, UNWTO) ocenjuje, da bosta do leta 2030 letno potovali kar dve milijardi ljudi (1). Raziskave iz Evrope in Združenih držav Amerike so poročale, da 43–79 % popotnikov zboli med bivanjem v državah v razvoju in novo industrializiranih državah ali takoj po vrnitvi (2, 3). V Sloveniji zabeležimo pri potnikih iz tujine vsako leto več 10 primerov bolezni, ki so sicer endemične v Afriki, Aziji ali Amerikah. Po podatkih EuroTravNet so akutna driska, virusni sindromi s kožnimi manifestacijami ali brez njih ter malarija najpogostejši razlogi za obisk zdravnika (4).

Klinična slika in anamneza bolnika pogosto ne zadostujeta za postavitve diagnoze, zato je razvoj občutljive, sodobne mikrobiološke diagnostike izrednega pomena. Za nedvomen dokaz okužbe uporabljamo tako molekularne metode, ki so hitre in lahko z njimi neposredno dokažemo posameznega povzročitelja, kot tudi serološke metode, pri katerih je diagnostično okno širše, vendar je zaradi navzkrižne reaktivnosti protiteles včasih tolmačenje rezultatov zahtevno.

Epidemiologija tropskih bolezni je zapletena in pogosto povezana s spremenjajočimi se okoljskimi razmerami. Mnogi patogeni se prenašajo s prenašalci (vektorji) in imajo živalske rezervoarje, ki so povezani

z zapletenimi življenjskimi krogi. Zaradi vseh teh dejavnikov je stalen nadzor nad njihovim pojavljanjem precejšen izziv. Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) spremlja širjenje bolezni po vsem svetu in vodi seznam bolezni, ki imajo epidemični ali pandemični potencial (5, 6). Trenutno spremljane bolezni, ki vključujejo virusne povzročitelje, so zbrane v tabeli 1, v prispevku pa bomo predstavili tiste, ki jih pogosteje beležimo v Sloveniji pri potnikih iz tropskih krajev.

OKUŽBA Z VIRUSOM DENGE

Virus denge (angl. *dengue virus*, DENV) spada v družino *Flaviviridae*, rod *Flavivirus*. Ločimo štiri različne tipe DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3 in DENV-4), med katerimi težje in smrtne primere pogosteje povzročata virusa DENV-2 in DENV-3. Ljudje se z virusom denge okužijo s piki okuženih komarjev ščitarjev (*Aedes (A.) aegypti*). Bolezen, ki je endemična v tropskih in subtropskih predelih Azije, Afrike in Amerike, na Karibskem otočju in v delu Pacifika, označuje WHO za najhitreje porajajočo se svetovno virusno bolezen. Z vračanjem viremičnih potnikov z endemičnih območij se lahko DENV razširi tudi v druge države. Čeprav je v Evropi mrzlica denga še vedno vnesena bolezen, je v zadnjih desetih letih povzročila številne manjše izbruhe na jugu Francije in na Hrvaškem ter obsežno epidemijo v letih 2012–13 na Madeiri (7). Okužbe z DENV lahko potekajo brez simptomov, običajno poteka kot samoomejujoča vročinska bolezen, klasična denga ali kot težka hemoragična oblika s sindromom šoka (8).

Tabela 1. Pregled virusnih bolezni z epidemičnim ali pandemičnim potencialom, ki jih spremlja WHO (prirejeno po 6). JV – jugovzhodna, J – južna; MERS – bližnjevzhodni respiratorni sindrom (angl. *Middle East respiratory syndrome*); MERS-CoV – koronavirus bližnjevzhodnega respiratornega sindroma (angl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) Z – Zahodna.

Bolezen	Virusni povzročitelj	Klimična slika	Vektor/rezervoar	Endemično območje
mrzlica chikungunya	virus chikungunya; družina <i>Togaviridae</i>	vročina, slabo počutje, makulopapulozen izpuščaj ter bolečine v mišicah in sklepih	komarji <i>Aedes</i> spp., ptiči in mali glodalci	Afrika, JV Azija, J Amerika, Karibsko otočje, Indijski ocean, Evropa*
mrzlica denga	virus denga; družina <i>Flaviviridae</i>	visoka vročina, glavobol, retroorbitalne bolečine, bolečine v mišicah in sklepih	komarji <i>Aedes</i> spp., primati	Azija, Afrika in Amerika, Karibsko otočje, Pacifik, Evropa*
mrzlica Zika	virus Zika; družina <i>Flaviviridae</i>	vročina, bolečine v sklepih in mišicah, glavobol, vnetja očesna veznica, makulopapulozni izpuščaj	komarji <i>Aedes</i> spp.	Azija, Afrika in Amerika, Karibsko otočje, Pacifik
rumena mrzlica	virus rumene mrzlice; družina <i>Flaviviridae</i>	vročina, zlatenica, krvavitve	komarji <i>Aedes</i> spp., primati	podсахarska Afrika, J Amerika
MERS	virus MERS-CoV; družina <i>Coronaviridae</i>	znaki okužbe dihal, kašelj, zasoplost, vročina	kamele, netopirji <i>Rhinolophus</i> spp.	Arabski polotok
MPOX	virus opičjih koz; družina <i>Poxviridae</i>	utrujenost, vročina, bolečine v mišicah, izpuščaj	prenos s tesnim stikom med ljudmi; opice, podgane, veeverice	Z in Centralna Afrika, (svet)
gripa	virus influenzae; družina <i>Orthomyxoviridae</i>	vročina, glavobol, mialgija, slabo počutje	vodne ptice (labodi, race)	svet
krimsko-kongoška hemoragična mrzlica	virus krimsko-kongoške hemoragične mrzlice; družina <i>Nairoviridae</i>	vročina, mialgije, motnje prebavil, petehije	klopi <i>Hyalomma</i> spp., živina, zajci in perutnina	Afrika, Balkan, Bližnji vzhod in Azija
virusna okužba ebola	virus ebola; družina <i>Filoviridae</i>	visoka vročina, utrujenost, bolečine v mišicah, petehije, bolečina v prsih, artralgije	afriški sadjejedi, netopirji, primati	Z in Centralna Afrika
virusna okužba Marburg	virus Marburg; družina <i>Filoviridae</i>	visoka vročina, glavobol, slabo počutje, bolečine v mišicah, driska, krvavitve	egiptovski sadjejedi, netopir (<i>Rousettus aegyptiacus</i>)	Afrika
mrzlica Lassa	virus Lassa; družina <i>Arenaviridae</i>	slabo počutje, vročina, krvavitve	afriška podgana <i>Mastomys natalensis</i>	Z Afrika
virusna okužba Hendra	virus Hendra; družina <i>Paramyxoviridae</i>	vročina, znaki dihal	netopirji <i>Pteropus</i> spp., konji	Azija, Avstralija, Pacifik
virusna okužba Nipah	virus Nipah; družina <i>Paramyxoviridae</i>	vročina, virusna pljučnica	netopirji <i>Pteropus</i> spp.	JV Azija
mrzlica doline Rift	virus doline Rift; družina <i>Phenuiviridae</i>	vročina, bolečine v sklepih in mišicah	komarji <i>Aedes</i> spp.	Afrika, Arabski polotok

*avtohtoni izbruhi po vnosu z viremičnim popotnikom

Prenos

V naravnem okolju se DENV ohranja s kroženjem v t. i. silvatičnem krogu med primati in gozdnimi vrstami komarjev iz rodu *Aedes*. Učinkovitejše je ohranjanje virusa v epidemičnem krogu med okuženimi ljudmi in komarji vrste *A. aegypti* in *A. albopictus* (tigrasti komar). Okužene osebe, ki so običajno viremične teden dni, so tako za ohranjanje in razširjanje DENV najpomembnejši gostitelji. Samica komarja se okuži s pitjem krvi viremičnega vretenčarja in ostane kužna vse življenje (od enega do treh mesecev) (8).

Klinična slika

Virus denge povzroča klinično različne oblike bolezni, kjer se večina okužb izrazi v obliki mrzlice denga. Po nekajdnevni inkubacijski dobi nastopijo običajni znaki, kot so visoka vročina, glavobol, retroorbitalne bolečine, bolečine v mišicah in sklepih. Pojavi se anoreksija, bolečine v trebuhu, bruhanje in slabost. To je čas visoke viremije in pri skoraj 80 % bolnikov se pojavi makulopapulozen ali petehialen izpuščaj. Pri otrocih je potek bolezni milejši kot pri odraslih, okrevanje je običajno popolno. Za klinično težje oblike bolezni, kot je denga z opozorilnimi znaki in težka denga, so značilni še trombocitopenija, ascites, različne krvavitve (petehije, krvavitve sluznic, melena in hematemeza) in povečana prepustnost krvnih žil. Hipovolemija kot posledica izgube plazme zaradi povečane žilne prepustnosti vodi v življenjsko nevaren šok. Težka oblika denge je bolezen, ki prizadene mlajše otroke na visoko endemičnih območjih, kjer je običajno prisotnih več tipov DENV, in osebe, ki imajo ponovno okužbo s heterolognim tipom virusa (9, 10). Pri ponovni okužbi s heterolognim tipom DENV se bolezen lahko poslabša tudi zaradi negativnega vpliva imunskega odziva, kjer že obstoječa protitelesa iz prvotne okužbe – namesto da bi nevtralizirala virus – spodbudijo nastanek vnetnih cito-

kinov in kemokinov, ki dodatno poškoduje endotelij žil (8).

Mikrobiološka diagnostika

Najpogosteje se za dokaz okužbe z DENV uporabljajo posredne metode, kot sta encimski imunski test in imunofluorescenčna metoda. Z njimi ugotavljamo značilna protitelesa razreda IgM in IgG, ki so v serumu bolnikov običajno prisotna ob koncu prvega tedna bolezni. Akutno okužbo z DENV potrdimo z dokazom značilnih protiteles razreda IgM ali s serokonverzijo oz. s porastom titra protiteles razreda IgG v parnih serumskih vzorcih. Ponovno (sekundarno) okužbo lahko dodatno dokažemo tudi z določanjem avidnosti protiteles razreda IgG. Pri tolmačenju rezultatov serološkega testiranja bolnikov, okuženih z DENV, je potrebna previdnost, saj je navzkrižna reaktivnost med številnimi flavivirusi izjemno visoka. Poleg tega moramo vedeti, da ostanejo po okužbi z enim od tipov DENV vseživljenjska protitelesa, ki so za virusni tip značilna, a le delno ščitijo pred okužbo z drugimi tipi DENV. Poskus osamitve virusa iz vzorca akutnega seruma ali krvi bolnika je najbolj specifična metoda za dokaz okužbe, vendar je slabo občutljiva (9). Zato se vse bolj uporabljajo metode neposrednega dokaza virusnih antigenov (npr. nestrukturna beljakovina 1, NS1) ali dokaz genoma virusa s številnimi molekularnimi različicami obratne transkripcije in verižne reakcije s polimerazo (angl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR), ki dovoljujejo določitev virusnega bremena ali/in opredelitev tipa DENV. Virusno RNA je mogoče v krvi dokazati do 8. dneva od pojava kliničnih znakov bolezni, do 16. dneva bolezni pa lahko RNA DENV dokažemo v seču (11).

Zdravljenje, preprečevanje in nadzor

Ker posebnega zdravila za zdravljenje okužb z DENV ni, temelji podporno zdravljenje na spremljanju bolnikovih življenjskih funkcij

in hematološkega stanja. Glede na svetovni porast števila okužb z DENV in vedno večje število klinično težjih oblik bolezni je potreba po učinkovitem zdravlilu in cepivu nujna. Številna kandidatna cepiva, ki so živa oslABLJENA štirivalentna cepiva, so prešla vse faze preizkušanja. Vendar sta učinkovitost in varnost cepiv proti okužbam z DENV še vedno vprašljivi predvsem zaradi pomanjkanja primerne živalskega modela in zaradi pojava, da se hemoragična in težka oblika bolezni denga običajno razvijeta pri bolnikih s ponovno heterologno okužbo in pri otrocih na visoko endemičnih območjih (10). Leta 2022 sta bili na voljo dve komercialni cepivi (Dengavaxia in Qdenga). Cepivo Dengavaxia, odobreno leta 2018, je priporočeno le za ljudi, ki so bili predhodno že okuženi z virusom denga (12). Cepivo Qdenga je bilo odobreno leta 2022 v Indoneziji in se je izkazalo za učinkovito ne glede na predhodno izpostavljenost (13).

OKUŽBA Z VIRUSOM CHIKUNGUNYA

Virus chikungunya (angl. *chikungunya virus*, CHIKV) uvrščamo v rod *Alphavirus*, v družino *Togaviridae*. Človek se s CHIKV okuži s pikom okuženega komarja ščitarja (*A. aegypti*) ali tigrastega komarja (*A. albopictus*). Virus je endemičen v tropskih in subtropskih predelih Afrike, na otokih Indijskega oceana, v Indiji in Jugovzhodni Aziji ter od leta 2013 naprej na Karibih in v Južni Ameriki. V Italiji so imeli leta 2007 prvi izbruh avtohtonih primerov okužb s CHIKV, naslednjega pa leta 2017. Skoraj vsako leto poročajo o avtohtonih primerih tudi v južni Franciji (7). CHIKV povzroči redko asimptomatsko okužbo, običajno se razvije blaga vročinska bolezen ali vročinska bolezen z izpuščajem in hudimi bolečinami v sklepih ter mišicah (14).

Prenos

Podobno kot DENV se tudi CHIKV v naravi ohranja v gozdnem krogu, med prenašalci

(komarji iz rodu *Aedes*) in vretenčarskimi gostitelji (večinoma primati). Mnogo učinkovitejši prenos CHIKV je v epidemičnem, mestnem krogu, kjer se virus s komarji ščitarji in tigrastimi komarji širi z viremičnih oseb na dovzetne ljudi (15).

Klinična slika

Po kratki inkubacijski dobi (tri dni) se pojavi akutna faza bolezni z nenadno povišano telesno temperaturo (do 40 °C), ki lahko traja do deset dni. Pojavijo se makulopapulozen izpuščaj ter bolečine v mišicah in sklepih. Običajno so bolečine v mišicah in oteklih sklepih v akutni fazi tako hude, da bolnika zelo oslABLJIBO in mu otežijo gibanje. Pri velikem deležu bolnikov se akutna faza nadaljuje v kronično, z značilnimi poliartralgijskimi, ki lahko vztrajajo mesece ali leta. Bolezen poteka najhuje pri dojenčkih in osebah, starejših od 65 let. Ostali zapleti, povezani z okužbo s CHIKV, so meningoencefalitis, dihalna odpoved, akutni hepatitis in ledvična odpoved, ki so prav tako pogostejši pri otrocih in starejših (14, 16).

Mikrobiološka diagnostika

Mikrobiološka diagnostika okužb s CHIKV je pomembna zaradi izključitve drugih virusnih bolezni s podobno klinično sliko. Poleg značilnih kliničnih znakov (nenaden pojav povišane telesne temperature in močne bolečine v sklepih ali artritis) so ključni epidemiološki podatki, kot so bivanje ali potovanje v endemične kraje in pik komarja. Akutno okužbo s CHIKV ugotovimo z dokazom virusne RNA v vzorcih seruma ali krvi z RT-PCR v realnem času in z dokazom značilnih protiteles. Virusni genom lahko dokažemo le v prvem tednu po pojavu kliničnih znakov bolezni. Posredno potrdimo okužbo s CHIKV z ugotavljanjem značilnih protiteles razreda IgM, ki se pojavijo prvi teden bolezni in jih lahko dokažemo še leto dni po okužbi (16). Protitelesa razreda IgG nastanejo večinoma ob koncu prvega tedna po pojavu kliničnih znakov

bolezni. Serološko potrdimo akutno okužbo s CHIKV z dokazom značilnih protiteles razreda IgM in IgG ali s štirikratnim porastom titra značilnih protiteles razreda IgG v parnih vzorcih serumov (15). Načeloma omogočajo serološke preiskave specifično potrditev okužb s CHIKV, vendar o navzkrižni reaktivnosti med alfavirusi, kot so virus reke Ross (Avstralija) in virus Mayaro (Brazilija) ter virus Sindbis (Evropa), nimamo natančnih podatkov (17).

Zdravljenje, preprečevanje in nadzor

Namenskega zdravila in odobrenega cepiva za preprečevanje okužb s CHIKV še ni. Zdravljenje bolnikov običajno vključuje uporabo protivnetnih zdravil za blaženje simptomov. Preprečevanje okužb s CHIKV temelji predvsem na omejevanju stikov s prenašalci (komarji) in zmanjševanju njihovega števila. Viremične bolnike je treba opozoriti, da se morajo vsaj teden dni ščititi pred piki komarjev, saj tako preprečimo prenos virusa na dozvetne komarje ter zmanjšamo možnost širjenja virusa na ljudi v bližnji okolici, ki lahko vodi v izbruh.

OKUŽBA Z VIRUSOM ZIKA

Virus Zika (angl. *Zika virus*, ZIKV) je RNA virus, ki spada v rod *Flavivirus*, družino *Flaviviridae*, ter se prenaša predvsem s pikom komarja. Osamili so ga leta 1947 v afriški državi Uganda iz opic, nato pa je skoraj pol stoletja ostal neopažen – vse do epidemije na otoku Yap v Mikroneziji leta 2007, od koder se je razširil v Francosko Polinezijo in v druge države v Pacifiku (18). Od leta 2015, ko se je ZIKV pojavil v Braziliji, se je epidemija ZIKV dramatično razširila v Latinski Ameriki, Srednji in Severni Ameriki ter na Karibih (19). Epidemija ZIKV je vzbudila skrb predvsem zaradi sočasnega naglega naraščanja števila novorojenčkov z mikrocefalijo in drugimi nevrološkimi motnjami (20). Zaradi povezave okužbe

nosečnic z ZIKV in posledično motenj v razvoju ploda ter pogostih pojavov nevroloških zapletov, kot je Guillain-Barréjev sindrom, pri odraslih osebah je WHO širjenje ZIKV prepoznala kot dogodek mednarodnih razsežnosti, ki pomeni resno tveganje za javno zdravje (21, 22).

Prenos

ZIKV se primarno prenaša s pikom okužene samice komarja ščitarja. Dokazali so, da je za okužbo z ZIKV dozveten tudi tigrasti komar, ki je široko razširjen v Južni Evropi, Združenih državah Amerike in v večjem delu Azije (19). Učinkovit je tudi nevektorski prenos ZIKV, predvsem z matere na plod kakor tudi s spolnimi odnosi. ZIKV se lahko prenese ob spolnem stiku z okuženega moškega ali ženske na spolnega partnerja ali partnerko, saj so v semenski tekočini prisotni kužni virusni delci še dva meseca po pojavu kliničnih znakov (23). Skrb vzbujajoč je vertikalni, kongenitalni način prenosa ZIKV, ki lahko vodi v hudo nevrološko prizadetost, možganske nepravilnosti, vključno z mikrocefalijo in smrtjo otroka (24). Prenos s transfuzijo krvi in krvnih pripravkov ter darovanih organov so opisali, vendar so na endemičnih območjih težko ugotovljivi in sledljivi (25).

Klinična slika

Po nekaj dni trajajoči inkubacijski dobi zbolijo le 20–30 % okuženih oseb. Najpogostejši simptomi in znaki vključujejo vročino, bolečine v sklepih in mišicah, glavobol, vnete očne veznice in makulopapulozni izpuščaj, običajno po vsem telesu. Laboratorijski izvidi so večinoma normalni. Bolnišnična oskrba je redka, saj bolnikove težave večinoma izzvenijo v tednu dni. Ker so simptomi podobni okužbama z DENV in CHIKV, ki sta prav tako endemični v tropskem in subtropskem pasu, je postavitev diagnoze samo na podlagi klinične slike lahko napačna (19, 20).

Mikrobiološka diagnostika

Dokaz okužbe z ZIKV temelji na neposrednem dokazu virusnega genoma ali posrednem ugotavljanju protiteles, ki nastanejo po okužbi. Z RT-PCR v realnem času dokažemo okužbo z ZIKV v krvi, serumu ali plazmi v prvem tednu po pojavu kliničnih znakov (viremija). Virusno RNA lahko dokažemo tudi v seču 10–20 dni po pojavu kliničnih znakov ali v semenski tekočini, kjer je prisotna še dva meseca po klinično izraženi bolezni (26). Protitelesa proti ZIKV ugotavljamo z encimsko imunsko ali imunofluorescenčno metodo. Medtem ko zaznamo značilna protitelesa razreda IgM proti ZIKV že v prvem tednu bolezni in so ta dokazljiva dva do tri mesece po okužbi, se značilna protitelesa razreda IgG pojavijo šele v drugem tednu bolezni in jih je mogoče dokazati še mesece po preboleli okužbi. Zaradi velike verjetnosti navzkrižno reaktivnih protiteles med flavivirusi, ki so lahko posledica okužbe ali cepljenja (npr. virus rumene mrzlice, virus klopnega meningoencefalitisa, virus japonskega encefalitisa, DENV, virus Zahodnega Nila in virus Usutu), je potrebna previdnost pri razlagi seroloških rezultatov (27).

Zdravljenje, preprečevanje in priporočila

Za okužbe z ZIKV ni namenskega protivirusnega zdravila, prav tako še ni na voljo cepiva. Simptomatsko in podporno zdravljenje vključuje paracetamol, antihistaminike, hidracijo in počitek (25). Bolniki se morajo v prvem tednu bolezni zaščititi pred nadaljnjimi piki komarjev, saj tako zmanjšamo tveganje za prenos virusa na komarje ter preprečimo, da bi se virusna okužba širila na ljudi v bližnji okolici (27). Nosečnicam in ženskam, ki načrtujejo nosečnost, odsvetujejo potovanja na območja, kjer poteka aktiven prenos ZIKV. Osebam brez simptomov, ki se vračajo z endemičnih območij ZIKV, svetujemo pregradno zaščito pri spolnih odnosih vsaj osem tednov po

vrnitvi. Osebam s klinično izraženo boleznijo in potrjeno okužbo z ZIKV odsvetujejo zanositev vsaj naslednjih šest mesecev (18).

OKUŽBA Z VIRUSOM RUMENE MRZLICE

Virus rumene mrzlice (angl. *yellow fever virus*, YFV) spada prav tako v rod *Flavivirus* in je kot prototip soroden drugim virusom istega rodu, kot so DENV, ZIKV, virus japonskega encefalitisa in virus Zahodnega Nila. YFV se prenaša na ljudi predvsem s komarji vrste *Haemagogus* sp. in *Aedes* sp. (28). Rumena mrzlica je endemična v tropski podsaharski Afriki in v manjši meri v deževnih gozdovih Južne Amerike, kjer virus pogosto najdemo pri opicah. Velika epidemija rumene mrzlice je bila v letih 2016–2018 v Braziliji, vsakoletni izbruhi bolezni pa se v Nigeriji pojavljajo od leta 2017 dalje (29). Klinični spekter rumene mrzlice sega od asimptomatske ali blage okužbe do morebitno življenjsko nevarnih stanj s krvavitvijo in zlatenico (30).

Prenos

YFV se v naravi ohranja s kroženjem med prenašalci, komarji, in gostitelji, primati. Primati predstavljajo le prehodnega gostitelja, saj je viremija v njih kratkotrajna. Prenasalci komarji so hkrati tudi glavni gostitelji, v katerih se virus pomnožuje. Komarji ostanejo kužni vse življenje in v njih se YFV prenaša tako transstadialno kot transovarialno. Poznamo tri oblike kroženja. Enzootični, gozdni krog predstavlja glavni način ohranjanja virusa v naravi. Tu virus kroži med gozdnimi komarji (rodova *Aedes* v Afriki in *Haemagogus* v Južni Ameriki) in opicami. Človek v tem primeru predstavlja le naključnega gostitelja s posamičnimi primeri, ko se zadržuje v gozdu. Za ljudi je najpomembnejši savanski krog virusa. Ta se pojavi ob razširitvi gozdnih komarjev v človeška naselja v bližini gozdov. Po prenosu virusa na ljudi se le-ta ohranja s kroženjem med komarji in ljudmi, kar

omogoči nastanek izbruhov in epidemij. Poznan je tudi mestni krog, kjer se virus ohranja s kroženjem med komarji ščitarji in ljudmi. V Južni Ameriki je v preteklosti ta način predstavljal glavni delež okužb pri ljudeh. Z obsežnim nadzorom nad komarji v mestih pa t. i. mestne rumene mrzlice v Južni Ameriki ne beležijo več (8, 30).

Klinična slika

Klinična slika rumene mrzlice variira od asimptomatske okužbe, neznačilnega vročinskega obolenja, do sistemske okužbe z vročino, zlatenico, krvavitvami in ledvično odpovedjo. Značilen klinični potek rumene mrzlice je v splošnem podoben poteku drugih arbovirusnih bolezni s kratko inkubacijsko dobo, ki ji sledi akutno dvo-stopenjsko obolenje. Prva stopnja bolezni nastopi nenadno, od tri do šest dni po vbodu okuženega komarja (31). Spremljajo jo znaki neznačilnega vročinskega obolenja, vročina, mrzlica, utrujenost, glavobol, bolečine v mišicah, sklepih in križu, slabost, bruhanje, ki trajajo približno tri dni. S podrobnejšim pregledom bolnika lahko tudi v tej stopnji bolezni opazimo nekaj bolj značilnih znakov rumene mrzlice, kot so pordelost obraza in vratu, pordele očne veznice, jagodno obarvan jezik in bradikardija. Tej stopnji sledi obdobje brez vročine, ki traja do dva dni. Bolniki z blažjo obliko bolezni si na tej stopnji opomorejo. Pri 12% bolnikov nastopi druga stopnja bolezni, t. i. stopnja zastrupitve, ki ima težji potek (32). Ponovno se pojavijo vročina, bolečine v trebuhu in bruhanje. Prisotne so tudi krvavitve, v začetku običajno kot izbljuvana ali izkašljana kri, kri v blatu, krvavitve iz dlesni in na mestih vbodov z injekcijskimi iglami. Bolniki so zlatenični in kažejo znake ledvične odpovedi (oligurija). Lahko pride do hude zlatenice in tudi močnih notranjih krvavitev, napredujoče ledvične odpovedi, hipotenzije in šoka, ki jim sledita koma in smrt. Smrtnost rumene mrzlice je različna, običajno 20–50%. Bolniki, ki okužbo pre-

živijo, običajno popolnoma okrevajo, vendar je doba okrevanja dolga, z več tednov trajajočo zlatenico in motnjami v delovanju jeter in ledvic (30, 33).

Mikrobiološka diagnostika

Pri bolnikih na endemičnih področjih s klasičnim potekom rumene mrzlice lahko diagnozo postavimo že na podlagi kliničnih znakov. V rutinski laboratorijski diagnostiki se najpogosteje uporablja encimska imunska metoda, ki je hitra in občutljiva ter omogoča dokaz značilnih protiteles razreda IgM in IgG, ki so v serumu bolnikov običajno prisotna približno teden dni po okužbi, v začetku druge stopnje bolezni. Za zanesljivo potrditev okužbe z YFV je treba dokazati serokonverzijo oz. štirikratni porast titra značilnih protiteles v serumu (8, 34). Oviro pri uporabi seroloških metod oz. tolmačenju rezultatov predstavljajo navzkrižno reaktivna protitelesa, ki so lahko posledica okužbe ali cepljenja proti drugim flavivirusom (35). Prav tako je možno v serumu oseb, ki so se cepile proti rumeni mrzlici, zaslediti protitelesa razreda IgM še nekaj časa po cepljenju (36).

Slaba stran seroloških metod je tudi ta, da protiteles v prvi stopnji bolezni ni mogoče dokazati. Takrat lahko okužbo potrdimo z neposrednim dokazom virusa z osamitvijo virusa na celičnih kulturah komarjev ali z dokazom virusne RNA v vzorcih bolnikov. Metoda osamitve virusa je časovno zamudna, tehnično zahtevna in razmeroma nevarna, zato za hitro diagnostiko okužb ni primerna. Za neposredno dokazovanje okužb z YFV običajno uporabljajo molekularne metode RT-PCR za dokaz virusne RNA v krvi bolnikov, ki razvijejo visoko viremijo že dva do tri dni po okužbi. Virusno breme je v krvi zaznavno vsaj do 10. dneva bolezni, diagnostično okno pa lahko še podaljšamo s pomnoževanjem virusne RNA v seču, ki je pogosto pozitiven tudi do 20. dneva bolezni (30, 37).

Zdravljenje, preprečevanje in priporočila

Posebnega zdravila za zdravljenje rumene mrzlice ni. Zdravljenje bolnikov je simptomatsko in podporno ter temelji na spremljanju bolnikovih življenjskih znakov in hematološkega stanja (30).

Zato je večjega pomena preprečevanje okužb, predvsem s cepljenjem. Prvo cepivo proti rumeni mrzlici so razvili že leta 1940. To je živo, oslABLJENO cepivo virusnega seva 17D, ki je nastalo s postopno oslABLITVJO prvega izoliranega seva YFV, seva Asibi (1927). Cepivo je dobro imunogeno, z več kot 95 % stopnjo serokonverzije pri prejemnikih (36, 38). Čeprav je zaščita po cepljenju najverjetneje vseživljenjska, pa mednarodne zdravstvene organizacije za prebivalce endemičnih področij priporočajo poživitevno cepljenje vsakih deset let.

OKUŽBA Z VIRUSOM OPIČJIH KOZ

Do pomladi 2022 je bila bolezen opičjih koz (angl. *monkeypox*, MPOX) redka zoonoza, ki jo je povzročila okužba z virusom opičjih koz (angl. *monkeypox virus*, MPXV), iz rodu *Orthopoxvirus*, družine *Poxviridae* (39). Bolezen je endemična v področjih tropskega pasu Zahodne in Centralne Afrike, zlasti v Demokratični republiki Kongo, kjer se večina primerov bolezni pojavi pri otrocih, med petim in devetim letom starosti, ki se okužijo predvsem s stiki z okuženimi afriškimi verivci in drugimi malimi glodavci (40, 41). Konec maja 2022 so prvič sočasno poročali o številnih primerih MPOX v več kot 90 državah v Evropi, Ameriki, vzhodnem Sredozemlju, zahodnem Tihem oceanu in jugovzhodu Azije. Trenutno beležimo več kot 86.700 potrjenih primerov po vsem svetu (42).

Prenos

Virus se prenaša s tesnim stikom z okuženo osebo (preko lezij, med spolnim stikom, kapljično ob dolgotrajnejšem stiku), žival-

jo ali kontaminiranimi površinami (oblačila, posteljnina ali brisače) (43).

Klinična slika

V večini primerov je MPOX redka, a morebitno resna virusna bolezen, ki se običajno začne z gripi podobno boleznijo in oteklimi bezgavkami ter napreduje do razširjenega izpuščaja na obrazu in telesu. Resnost bolezni je odvisna od bolnikove starosti in sočasnih bolezni, poročali pa so o smrtnosti do 15 %, pri čemer so mlajši otroci najbolj ogroženi (44). Na splošno bolezen poteka v treh stopnjah: stopnja inkubacije, prodromalna stopnja in obdobje izpuščaja. Inkubacijska doba običajno traja 7–14 dni, lahko pa tudi dlje (5–21 dni), simptomi in znaki pa trajajo od dva do pet tednov. V prodromalni stopnji nastopi vročina, bolečine v mišicah, glavobol, bolečine v hrbtu, vneto grlo in otekle bezgavke, ki jim sledi širok, a dobro omejen izpuščaj. Ti izpuščaji gredo nato skozi pet stopenj: makula, umblicirana papula, vezikula, psevdopustula in po 7–14 dneh krusta (39). Večinoma gre za samozajezitveno bolezen, ki izzveni v dveh do štirih tednih.

Mikrobiološka diagnostika

Poleg epidemiološkega poizvedovanja in klinične slike je mikrobiološka diagnostika osrednja pri potrditvi diagnoze. Akutno okužbo z MPXV potrdimo z molekularnimi metodami, kot je metoda verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) v realnem času, saj je hitra, visoko specifična in občutljiva (45). Najprimernejši klinični vzorci za mikrobiološko diagnostiko so bris, aspirat ali biopsija kožnih sprememb ter skarifikat kraste. Vzorci krvi niso primerni za zanesljivo potrditev akutne okužbe zaradi kratke viremije v prodromalni stopnji pred pojavom kliničnih znakov (46). Nadaljnje sekveniranje celotnih genomov MPXV omogoča spremljanje genetske raznolikosti in razširjanja virusa ter določanje značilnih mutacij,

ki lahko vplivajo na občutljivost molekularnih testov (47). Specifičen protitelesni odziv se pojavi praktično takoj, ko se razvije izpuščaj. Najprej se pojavijo protitelesa IgM, ki naraščajo približno dva tedna, nato se začnejo zmanjševati in izginejo v enem letu, medtem ko se protitelesa IgG prav tako pojavijo hitro po nastanku izpuščaja in naraščajo približno šest tednov po začetku bolezni, nato pa lahko vztrajajo še desetletja (45). Ugotavljanje značilnih protiteles je zaradi serološke navzkrižnosti med poksvirusi primernejša za epidemiološke raziskave in spremljanje odziva po cepljenju (48). Klasične mikrobiološke tehnike, kot sta osamitev virusa iz kužnine na celičnih kulturah in elektronska mikroskopija, omogočajo popolno opredelitev virusa, vendar jih lahko opravljajo le laboratoriji z visoko stopnjo varnosti (49).

Zdravljenje, preprečevanje in priporočila

Večinoma je zdravljenje bolezni MPOX simptomatsko, pri težjih primerih ali bolnikih s tveganjem za razvoj težje bolezni (imunsko oslabljeni bolniki, otroci, nosečnice ali doječe matere) pa lahko uporabijo protivirusna zdravila, kot so tekovirimat, brincidofovir in cindofovir ali zdravljenje z intravenskimi imunskimi globulini vakcinije (angl. *vaccinia immune globulin intravenous*, VIGIV) (45). Najpomembnejša preventiva pred širjenjem bolezni je dosledno upoštevanje higienskih ukrepov, izogibanje tesnim stikom s kužnimi osebami ali osamitev oseb na domu, dokler se njihove kožne lezije ne zacelijo. Dodatno lahko širjenje bolezni preprečujemo tudi s cepljenjem, in sicer imamo na voljo cepivo z živim oslabljenim virusom vakcinije Ankara, ki se ne pomnožuje v človeški celici (Imvanex®, Jynneos®). Cepivo lahko uporabimo kot zaščito pred izpostavitvijo (en odmerek) ali po izpostavitvi (dva odmerka v razmiku 28 dni) pri osebah, starejših od 18 let (50).

OKUŽBA Z VIRUSI HEMORAGIČNIH MRZLIC

Virusne hemoragične mrzlice (VHM) so skupina zoonotskih virusov, ki predstavljajo pomembno grožnjo svetovnemu javnemu zdravju zaradi visoke nalezljivosti in smrtnosti. To so virusi z RNA-genomom iz virusnih družin *Arenaviridae* (virus Junin, virus Machupo, virus Chapare, virus Sabia, virus Guanarito, virus Lassa, virus Lujo), *Nairoviridae* (virus krimsko-kongoške hemoragične mrzlice), *Hantaviridae* (virus Andes, virus Sin Nombre, virus Choclo, virus Puumala, virus Dobrava, virus Hantaan), *Phenuiviridae* (virus doline Rift) in *Filoviridae* (virus ebola, virus Marburg). V naravi se virusi ohranjajo v živalskem rezervoarju in se lahko z vektorjem (npr. klopom) ali neposredno (izločki glodavcev, poginuli primati, netopirji ...) prenesejo na človeka. Virus se izjemno hitro in učinkovito širi s kužnimi aerosoli obolelih oseb in z neposrednim stikom s krvjo ter drugimi telesnimi tekočinami bolnikov. Zaradi izjemnega tveganja in nevarnosti jih v večini uvrščamo v najvišjo, četrto skupino nevarnih bioloških dejavnikov, za katere so potrebni posebni zaščitni ukrepi tako pri rokovanju z bolniki kot tudi z njihovimi biološkimi vzorci (51).

Prenos

VHM so razširjene po vsem svetu, vendar so tesno povezane z naravnim rezervoarjem in se po navadi pojavljajo v manjših ali večjih izbruhih. Večinoma se prenašajo s stikom ali vdihavanjem okuženih materialov iz živalskih rezervoarjev ali s prenašalci (npr. klopi); vendar je za večino VHM možno širjenje s človeka na človeka prek stika z okuženo krvjo in drugimi telesnimi tekočinami (52).

Klinična slika

Inkubacijska doba VHM je relativno dolga in traja 2–35 dni (v povprečju 21 dni), klinični potek bolezni pa je hiter in buren.

Kljub podobni klinični sliki VHM se celični tropizem, tarčni organski sistem in molekularni mehanizmi patogeneze med posameznimi virusi razlikujejo, vseeno pa je vsem skupno, da okužijo antigen predstavljene celice in preprečijo njihovo zorenje, s čimer zavrejo protivirusni imunski odziv (51). Klinična stopnja bolezni se začne s splošnimi znaki, kot so povišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol, bolečine v mišicah, slabost, bruhanje. Ob koncu prvega tedna bolezni se lahko pojavi makulopapulozen izpuščaj, krvavitve po koži in sluznicah (predvsem v prebavilih in sečilih ter spolovilih predelu) ter notranjih organih. Med laboratorijskimi kazalci so značilni trombocitopenija, levkopenija, povišani jetrni encimi, povišana vrednost uree in kreatinina, proteinourija in motnje v strjevanju krvi. Ob nastopu kliničnih znakov so bolniki že visoko kužni, zato je pri obravnavi nujno potrebna osebna varovalna oprema. Tej stopnji sledi povečano virusno razmnoževanje, dejavno zaviranje imunskega odziva gostitelja in čezmerno sproščanje vnetnih citokinov, kar povzroči obsežno aktivacijo endotelija, povečano žilno prepustnost s posledičnim znižanjem tlaka, s tem pa večorgansko odpoved in smrt (51, 52).

Mikrobiološka diagnostika

Mikrobiološka diagnostika okužbe z VHM temelji na neposrednem dokazu virusa v krvi ali izločkih bolnika. Za potrditev akutne okužbe najpogosteje uporabljamo metodo RT-PCR v realnem času, kjer dokazujemo virusno RNA. Kvantitativna različica metode RT-PCR v realnem času omogoča določanje virusnega bremena v krvi in služi kot napovedni dejavnik za težji potek bolezni, saj ima 90 % smrtnih primerov virusno breme večje od 10^8 kopij/ml (53, 54). Pri bolnikih z blažjim potekom bolezni je možno tudi dokazovanje značilnih protiteles razreda IgG in IgM, najpogosteje z encimsko imunsko metodo (angl. *enzyme linked immu-*

no assay, ELISA) in z metodo posredne imunofluorescence (angl. *immunofluorescent assay*, IFA). Posredno potrdimo okužbo z dokazom značilnih protiteles razreda IgM ali s serokonverzijo oz. porastom ravni značilnih protiteles razreda IgG v parnih serumih. Pomembno je poudariti, da so pogostokrat v začetni fazi bolezni in pri bolnikih s težjim potekom bolezni, značilna protitelesa odsotna, zato je nujno sočasno dokazovanje značilnih protiteles in virusnega genoma (51). Zaradi visoke kužnosti bioloških materialov bolnikov z VHM lahko mikrobiološko diagnostiko izvajajo samo posebej usposobljeni mikrobiološki laboratoriji, ki imajo dostop visokovarnostnih laboratorijev, kot sta laboratorij tretje ali četrte stopnje biološke varnosti. Klinične vzorce bolnikov, ki jih preiskujejo v biokemičnih in mikrobioloških laboratorijih, je treba za prenos v laboratorije primerno shraniti v posebej za to pripravljenih transportnih posodah, ki jih dodatno označimo z nalepko biohazard (biološko nevarna kužnina).

Zdravljenje, preprečevanje in priporočila

Pri zdravljenju VHM je treba upoštevati dva glavna pristopa:

- možnost specifičnega protivirusnega zdravljenja (monoklonska protitelesa, konvalescentna plazma) in
- obsežno podporno zdravljenje za preprečevanje večorganske odpovedi,

saj oba pristopa ključno vplivata na ugodnejši izid bolezni (55). Za večino VHM nimamo na voljo ustreznih cepiv (razen cepiv za virusno bolezen ebolo: ERVEBO® (angl. *Zaire Ebola vaccine*), Zabdeno in Mvabea), vendar pa so v zadnjem času razvili več kandidatnih cepiv, ki so v različnih stopnjah kliničnega preizkušanja in kažejo obetavne rezultate za prihodnost (51). Med preventivnimi ukrepi je najpomembnejša stroga osamitev bolnikov, saj so njihova kri, telesne

tekočine in izločki največji vir okužbe. Izjemno pomembna je zaščita medicinskega osebja, ki prihaja v stik z morebitno okuženim materialom in bolniki. Osebe mora imeti primerno opremo in zaščito ter se mora ravnati po strogih pravilih osamitvenih ukrepov. Osebna zaščita vključuje obvezno nošenje zaščitnega plašča, rokavic, ščitnikov obutve, maske, zaščitnih očal in po potrebi tudi obraznih respiratorjev s filtri HEPA (angl. *high efficiency particulate air*).

ZAKLJUČEK

Velik delež popotnikov se s potovanja vrne z vročino ali drugimi kliničnimi znaki, ki zahtevajo obravnavo v zdravstvenem siste-

mu. Temeljita anamneza s posebnim poudarkom na opisu poti in dejavnosti ter skupaj z dobrim poznavanjem zemljepisne razširjenosti in inkubacijske dobe tropskih bolezni omogoča postavitve delovne diferencialne diagnoze, ki jo potem potrdimo z ustreznimi laboratorijskimi in diagnostičnimi preiskavami (56). Izkušen mikrobiološki laboratorij s širokim naborom diagnostičnih preiskav, ki obsegajo tako neposredne kot posredne mikrobiološke tehnike, je v takšnih primerih ključnega pomena za hitro postavitve diagnoze in ima pomembno vlogo, predvsem kadar obstajajo možnosti za nadaljnje preprečevanje širjenja bolezni.

LITERATURA

1. UNWTO: Statistics of Tourism [internet]. Madrid: United Nations World Tourism Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: www.unwto.org/statistics
2. Angelo KM, Kozarsky PE, Ryan ET, et al. What proportion of international travellers acquire a travel-related illness? A review of the literature. *J Travel Med.* 2017; 24 (5): 10.1093/tax046.
3. Fink D, Wani RS, Johnston V. Fever in the returning traveller. *BMJ.* 2018; 360: j5773.
4. Grobusch MP, Weld L, Goorhuis A, et al. Travel-related infections presenting in Europe: A 20-year analysis of EuroTravNet surveillance data. *Lancet Reg Health Eur.* 2020; 1: 100001.
5. WHO: Disease outbreak news [internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news>
6. McEntire CRS, Song KW, McInnis RP, et al. Neurologic manifestations of the World Health Organization's list of pandemic and epidemic diseases. *Front Neurol.* 2021; 12: 634827.
7. Barzon L. Ongoing and emerging arbovirus threats in Europe. *J Clin Virol.* 2018; 107: 38–47.
8. Avšič Županc T, Saksida A. Flavivirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija*. Ljubljana: Medicinski Razgledi; 2011. p. 151–67.
9. Muller DA, Depelseñaire AC, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis.* 2017; 215 (Suppl 2): S89–95.
10. Katzelnick LC, Coloma J, Harris E. Dengue: Knowledge gaps, unmet needs, and research priorities. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (3): e88–100.
11. Hirayama T, Mizuno Y, Takeshita N, et al. Detection of dengue virus genome in urine by real-time reverse transcriptase PCR: A laboratory diagnostic method useful after disappearance of the genome in serum. *J Clin Microbiol.* 2012; 50 (6): 2047–52.
12. World Health Organization (September 2018). Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018«. *Weekly Epidemiological Record.* 2018; 93 (36): 457–76.
13. Biswal S, Borja-Tabora C, Martínez Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1423–33.
14. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, et al. Chikungunya virus: An update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (4): e107–17.
15. Fajs L, Avšič Županc T. Togavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija*. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 183–92.
16. Natrajan MS, Rojas A, Waggoner JJ. Beyond fever and pain: Diagnostic methods for Chikungunya virus. *J Clin Microbiol.* 2019; 57 (6): e00350–19.
17. Jacobsen S, Patel P, Schmidt-Chanasit J, et al. External quality assessment studies for laboratory performance of molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *J Clin Virol.* 2016; 76: 55–65.
18. WHO: Zika virus [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Zika-virus>
19. Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA, et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. *Antiviral Res.* 2016; 130: 69–80.
20. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, et al. Zika virus. *N Engl J Med.* 2016; 374 (16): 1552–63.
21. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, et al. Zika virus and birth defects: Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016; 374 (20): 1981–7.
22. Broutet N, Krauer F, Riesen M, et al. Zika virus as a cause of neurologic disorders. *N Engl J Med.* 2016; 374 (16): 1506–9.
23. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, et al. Sexually acquired Zika virus: A systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23 (5): 296–305.
24. Pomar L, Musso D, Malinge G, et al. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenat Diagn.* 2019; 39 (6): 420–30.
25. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, et al. An update on Zika virus infection. 2017; 390 (10107): 2099–109.
26. Medin CL, Rothman AL. Zika virus: The agent and its biology, with relevance to pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141(1): 33–42.
27. Avšič Županc T. Virus Zika. *Med Razgl.* 2017; 56 (S2): 205–9.
28. Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: A reemerging threat. *Clin Lab Med.* 2010; 30: 237–260.

29. Amraoui F., Pain A., Piorkowski G., et al. Experimental adaptation of the yellow fever virus to the mosquito *Aedes albopictus* and potential risk of urban epidemics in Brazil, South America. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 14337.
30. Waggoner JJ, Rojas A, Pinsky BA. Yellow fever virus: Diagnostics for a persistent arboviral threat. *J Clin Microbiol.* 2018; 56 (10): e00827-18.
31. Johansson MA, Arana-Vizcarrondo N, Biggerstaff BJ, et al. Incubation periods of yellow fever virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83: 183-8.
32. Johansson MA, Vasconcelos PF, Staples JE. The whole iceberg: Estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014; 108: 482-7.
33. Monath TP, Vasconcelos PF.. Yellow fever. *J Clin Virol.* 2015; 64:160-73.
34. Domingo C, Escadafal C, Rumer L., et al. First international external quality assessment study on molecular and serological methods for yellow fever diagnosis. *PLoS One.* 2012; 7: e36291.
35. Allwinn R, Doerr HW, Emmerich P, et al. Cross-reactivity in flavivirus serology: New implications of an old finding? *Med Microbiol Immunol.* 2002; 190: 199-202.
36. Gibney KB, Edupuganti S, Panella AJ, et al. Detection of anti-yellow fever virus immunoglobulin M antibodies at 3-4 years following yellow fever vaccination. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87: 1112-5.
37. Bae HG, Nitsche A, Teichmann A, et al. Detection of yellow fever virus: A comparison of quantitative real-time PCR and plaque assay. *J Virol Methods.* 2003; 110: 185-91.
38. Edupuganti S, Eidex RB, Keyserling H, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of the 17D yellow fever virus vaccine given in combination with immune globulin or placebo: Comparative viremia and immunogenicity. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 88: 172-7.
39. Dou YM, Yuan H, Tian HW. Monkeypox virus: Past and present. *World J Pediatr.* 2023; 19 (3): 224-30.
40. Durski KN, Mccollum AM, Nakazawa Y, et al. Emergence of monkeypox—West and Central Africa, 1970-2017. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67: 306-10.
41. Reynolds MG, Doty JB, Mccollum AM, et al. Monkeypox re-emergence in Africa: A call to expand the concept and practice of one health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019; 17: 129-39.
42. CDC: 2022 Mpxv Outbreak Global Map [internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/response/2022/world-map.html>
43. Walter K, Malani PN. What Is Monkeypox? *JAMA.* 2022; 328 (2): 222.
44. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: An emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 15-25.
45. Huang Y, Mu L, Wang W. Monkeypox: Epidemiology, pathogenesis, treatment and prevention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 373.
46. Palich R, Burrell S, Monsel G, et al. Viral loads in clinical samples of men with monkeypox virus infection: A French case series. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23 (1): 74-80.
47. Happi C, Adetifa I, Mbala P, et al. Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLOS Biol.* 2022; 20 (8): e3001769.
48. Karem KL, Reynolds M, Braden Z, et al. Characterization of acute-phase humoral immunity to monkeypox: Use of immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay for detection of monkeypox infection during the 2003 North American outbreak. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12 (7): 867-72.
49. Nakhaie M, Arefinia N, Charostad J, et al. Monkeypox virus diagnosis and laboratory testing. *Rev Med Virol.* 2023; 33(1): e2404.
50. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, et al. Monkeypox. *Lancet.* 2022; 401 (10370): 60-74.
51. Flórez-Álvarez L, de Souza EE, Botosso VF, et al. Hemorrhagic fever viruses: Pathogenesis, therapeutics, and emerging and re-emerging potential. *Front Microbiol.* 2022; 13: 1040093.
52. Marty A. M., Jahrling P. B., Geisbert T. W. Viral hemorrhagic fevers. *Clin. Lab. Med.* 2006; 26 (2): 345-86.
53. Racsa L. D., Kraft C. S., Olinger G. C., et al. Viral hemorrhagic fever diagnostics. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62, 214-19.
54. Das S., Rundell M. S., Mirza A. H., et al. A multiplex PCR/LDR assay for the simultaneous identification of category A infectious pathogens: Agents of viral hemorrhagic fever and Variola Virus. *PLoS One.* 2015; 10: e0138484.
55. Ippolito G., Feldmann H., Lanini S., et al. Viral hemorrhagic fevers: Advancing the level of treatment. *BMC Med.* 2012; 10: 31.
56. D'Acremont V, Ambresin AE, Burnand B, et al. Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. *J Travel Med.* 2003; 10 (S2): S25-52.

Barbara Šoba Šparl¹

Mikrobiološka diagnostika okužb s paraziti pri popotnikih

Microbiological Diagnosis of Parasitic Infections in Travelers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: paraziti, mikrobiološka diagnostika, popotniki, neposredne metode, posredne metode

Popotniki, ki po vrnitvi iz držav tropskega pasu in držav v razvoju poiščejo medicinsko pomoč, so pogosto okuženi s paraziti. Napredek v laboratorijskih tehnikah v zadnjih nekaj desetletjih je močno prispeval k izboljšanju in deloma tudi predrugačenju diagnostike parazitskih bolezni. Uporaba hitrih antigenskih testov tako omogoča zanesljivo diagnostiko malarije tudi na endemičnih področjih, kjer pogosto ni dostopa do elektrike, laboratorijske opreme in ustrezno izobraženega laboratorijskega osebja, molekularne metode pa zagotavljajo občutljivo in specifično zaznavo parazitskih nukleinskih kislin, sočasno pa tudi virusnih, bakterijskih in glivnih povzročiteljev okužb. Žal se je zaradi prednosti, ki jih ponujajo sodobnejši diagnostični testi, začelo izgubljati znanje o morfologiji parazitov, kar lahko vodi v napačno diagnozo in posledično negativno vpliva na oskrbo bolnikov in javno zdravje. Nove diagnostične metode niso na voljo za vse parazitske povzročitelje okužb in morda niso primerne za vse kužnine, zato je zelo pomembno, da tudi nova generacija parazitologov pridobi in neguje znanje o morfoloških značilnostih parazitov. Zgolj kombinacija klasičnih in sodobnih parazitoloških tehnik zagotovi optimalno diagnostiko parazitskih okužb.

ABSTRACT

KEY WORDS: parasites, microbiological diagnosis, travelers, direct methods, indirect methods

Travelers who seek medical attention after returning from the tropics and developing countries are often infected with parasites. Advances in laboratory techniques in recent decades have contributed significantly to improving and, to some extent, modifying the diagnosis of parasitic diseases. The use of rapid antigen tests allows reliable diagnosis of malaria even in endemic areas, where there is often no access to electricity, no laboratory equipment, and no appropriately trained laboratory personnel, while molecular methods ensure sensitive and specific detection of parasitic nucleic acids, which can be detected simultaneously with viral, bacterial, and fungal pathogens. Unfortunately, due to the advantages of modern diagnostic tests, knowledge of parasite morphology has gradually been lost, which can lead to misdiagnosis and consequently has a negative impact on patient care and public health. New diagnostic methods are not available for all

¹ Doc. znan. sod. dr. Barbara Šoba Šparl, univ. dipl. mikrobiol., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; barbara.soba@mf.uni-lj.si

parasitic pathogens and may not be suitable for all diagnostic specimens. Therefore, it is very important that the new generation of parasitologists acquires and maintains knowledge of the morphological characteristics of parasites. Only the combination of classical and modern parasitological techniques ensures an optimal diagnosis of parasitic infections.

UVOD

Parazitske okužbe so pomemben vzrok obolevnosti pri popotnikih. Do 30 % popotnikov, ki po vrnitvi iz držav tropskega pasu in držav v razvoju poiščejo medicinsko pomoč, je diagnosticiranih z okužbo s praživalmi, helminti ali členonožci (1, 2). Zaradi izredne vrstne raznolikosti parazitov in njihovih zapletenih življenjskih krogov ter zemljepisnih posebnosti lahko diagnostika parazitskih okužb v neendemičnih področjih, kamor se ljudje vrnejo s potovanj, predstavlja precejšen izziv. Nekatere parazitske okužbe se lahko klinično izrazijo šele mesece po vrnitvi, tako da je simptome in znake okužbe včasih težko povezati z okužbo na potovanju. Za ustrezno obvladovanje parazitskih okužb je pomembno poznavanje življenjskih krogov parazitov, ustrezen odvzem in prenos vzorcev, ustrezna diagnostika, poznavanje odpornosti na zdravila in upoštevanje dejstva, da je klinična slika parazitskih okužb pri imunsko naivnih popotnikih lahko drugačna kot pri prebivalcih endemičnih področij (3).

V mikrobiološki diagnostiki parazitskih okužb uporabljamo tako neposredne kot posredne diagnostične metode. V nadaljevanju prispevka jih bomo opisali in navedli njihove prednosti ter pomanjkljivosti. Opredelili bomo vzorce, primerne za parazitološko preiskavo, in predstavili njihov pravilen odvzem ter prenos v mikrobiološki laboratorij. V tabeli 1 so predstavljeni pogosti povzročitelji parazitskih okužb pri popotnikih, primerni diagnostični vzorci in diagnostične metode, ki jih uporabljamo v Laboratoriju za parazitologijo

Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (LAB PRZ IMI) Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

ODVZEM IN PRENOS VZORCEV

Uspešna laboratorijska diagnostika parazitskih povzročiteljev okužb se začne z ustreznim odvzemom kliničnih vzorcev in njihovim prenosom v laboratorij. Če vzorec ni pravilno odvzet in prenešen, ni zagotovljeno, da bomo prisotno okužbo potrdili. Pri tem je izredno pomembna komunikacija med naročnikom preiskave in diagnostičnim laboratorijem. Še posebej je to pomembno za tiste preiskave, pri katerih odvzem, prenos in diagnostični postopki niso običajni in je zato nujno, da je naročnik obveščen o pravilnem odvzemu in prenosu kužnine, laboratorij pa na naročeno preiskavo pripravljen (npr. priprava ustreznih gojišč). Za usmeritev laboratorijske diagnostike v parazitološkem laboratoriju so poleg zahtevane preiskave in osnovnih podatkov o kužnini (vrsta kužnine, datum in čas odvzema) ter bolniku pomembni tudi podatki o bolnikovih kliničnih znakih in simptomih, morebitnih zdravilih, domnevni diagnozi, njegovem imunskem stanju in o zgodovini njegovih potovanj ter bivanj (4).

Kužnino odvezamo v natančno označeno čisto embalažo z zamaškom, ki dobro tesni, da vsebina ne izteče oz. se ne izsuši. Z vsako kužnino delamo previdno, saj je prav vsaka lahko vir okužbe, večina kužnin pa je tudi neponovljivih (npr. pri kirurških posegih ali pa je njihov pomen drugačen ob različnih časih odvzema) (5, 6).

NEPOSREDNE DIAGNOSTIČNE METODE

Med neposredne diagnostične metode sodijo pregled kužnin in ugotavljanje prisotnosti parazitov s svetlobnim mikroskopom, kar še vedno ostaja temelj parazitološke diagnostike, dokazovanje prisotnosti parazitskih antigenov z antigenskiimi testi in molekularne metode za dokazovanje parazitskih nukleinskih kislin. V nekaterih primerih lahko parazite v kužnini opazujemo in prepoznamo že s prostim očesom ali s povečevalnim steklom (4, 7, 8).

Z mikroskopskim pregledom nativnih preparatov kužnine ali preparatov kužnine, obarvanih z različnimi barvili, lahko najdemo vegetativne oblike prazivali, njihove ciste ali oociste, odrasle helminte, njihova jajčeca ali ličinke ter različne razvojne oblike členonožcev (5, 7).

Prednost mikroskopskega pregleda nativnih preparatov kužnine ali pregleda preparata z dodatkom Lugolove raztopine joda, ki jo v parazitološkem laboratoriju uporabljamo pri pregledu blata, je predvsem v tem, da na ta način v kužnini opazimo skoraj vse prisotne parazite. Govorimo o t. i. *catch-all* diagnostični metodi. Mikroskopski pregled lahko izvede le zelo izkušeno in usposobljeno laboratorijsko osebje. Slabost mikroskopskega pregleda je nekoliko slabša občutljivost, ki jo lahko do neke mere izboljšamo s pregledom več kužnin istega bolnika, s postopki koncentriranja morebitnih parazitov v kužnini, s trajnim barvanjem razmazov kužnine ali materiala, ki ga dobimo po koncentriranju, ali z namnožitvijo parazitov v/na gojišču pred mikroskopskim pregledom. (7).

Prednost antigenskih testov, s katerimi v kužnini z uporabo monoklonskih protiteles dokazujemo parazitske antigene, je enostavna in hitra izvedba, enostavno vrednotenje njihovih rezultatov in sprejemljiva cena. Antigene dokazujemo s hitrimi imunokromatografskimi testi, z neposrednimi imunofluorescenčnimi testi ali z encimsko-

-imunskimi testi. Antigenski testi imajo običajno višjo občutljivost kot običajni mikroskopski pregled. Glavna slabost antigenskih testov je predvsem v tem, da lahko z njimi v kužnini sočasno ugotovimo prisotnost le enega ali največ dveh parazitov. Če je to edina metoda, ki jo uporabljamo, lahko pravega povzročitelja spregledamo (4).

Prisotnost parazitov v kužnini lahko neposredno dokazujemo tudi z molekularnimi metodami. Te imajo visoko specifičnost in omogočajo ločevanje med morfološko podobnimi vrstami parazitov, ki jih na osnovi mikroskopskega pregleda ne moremo razlikovati med seboj ali pa je razlikovanje oteženo (npr. razlikovanje med nepatogeno *Entamoeba dispar* in patogeno *Entamoeba histolytica*, razlikovanje med jajčeci *Taenia saginata* in *Taenia solium*). Poleg tega je prednost molekularnih metod v tem, da jih lahko uporabimo tudi takrat, ko kužnina ni bila pravilno shranjena in prenešena, saj je DNA obstojna. Njihova občutljivost je visoka in zato omogoča dokazovanje parazitov, tudi če jih je v kužnini malo (npr. pri asimptomatskih posameznikih). Enega izmed ključnih korakov molekularnih preiskav predstavlja osamitev DNA, predvsem iz kužnin z odpornimi oblikami parazita (ciste, oociste, jajčeca). Te so izredno trpežne, zato je sprostitev nukleinske kisline iz njih težavna, kar lahko močno vpliva na občutljivost molekularne preiskave. Žal postopki osamitve DNA predvsem v takšnih primerih še niso standardizirani. Molekularne preiskave imajo za zdaj še vedno visoko ceno. Njihova uporaba je smiselna v sindromski diagnostiki, ko s hkratno verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) poleg parazitskih prepoznavamo tudi virusne, bakterijske in glivne povzročitelje okužb osrednjega živčnega sistema, dihal, črevesa in spolno prenosljivih okužb (4, 6, 9).

Za zdaj še nobena od novejših diagnostičnih metod ne more nadomestiti mikroskopskega pregleda. Kakovost mikroskopskega pregleda. Kakovost mikroskopskega pregleda.

Tabela 1. Pogosti povzročitelji parazitskih okužb pri popotnikih, primerni diagnostični vzorci in diagnostične metode, ki jih uporabljamo v Laboratoriju za parazitologijo Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (LAB PRZ IMI) za prepoznavo okužb. DIF – neposredni imunofluorescenčni test (angl. *direct immunofluorescence test*), PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), UV – ultravijoličen, ELISA – encimsko-immunski test (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*), IgG – imunoglobulini G, WB – prenos western (angl. *western blot*), CLIA – kemiluminiscenčni test (angl. *chemiluminescent immunoassay*), IgM – imunoglobulini M, IHA – posredni hemaglutinacijski test (angl. *indirect hemagglutination test*).

Paraziti	Primeren diagnostični vzorec	Diagnostična metoda LAB PRZ IMI
Praživali		
<i>Balantidium coli</i>	blato (trikrat)	pregled s svetlobnim mikroskopom
<i>Cryptosporidium</i> spp.	blato (trikrat)	DIF, PCR v realnem času
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	blato (trikrat ali več)	pregled s svetlobnim mikroskopom po barvanju s safraninom in metilenskim modrilom, pregled z UV-mikroskopom
<i>Cystoisospora belli</i>	blato (trikrat)	pregled s svetlobnim mikroskopom, pregled s svetlobnim mikroskopom po barvanju s safraninom in metilenskim modrilom, pregled z UV-mikroskopom
<i>Entamoeba histolytica</i>	blato (trikrat ali več) (črevesna ameboza)	pregled s svetlobnim mikroskopom, PCR v realnem času
	punktat abscesa (zunajčrevesna ameboza)	PCR v realnem času
	serum (zunajčrevesna ameboza)	ELISA IgG
<i>Giardia duodenalis</i>	blato (trikrat)	pregled s svetlobnim mikroskopom, DIF, PCR v realnem času
	sok dvanajstnika	pregled s svetlobnim mikroskopom, PCR v realnem času
<i>Leishmania</i> spp.	biopt kožne razjede (kožna lišmanioza)	pregled s svetlobnim mikroskopom po barvanju z barvilom po Giemsi, PCR v realnem času
	punktat kostnega mozga, aspirat vranice (visceralna lišmanioza)	pregled s svetlobnim mikroskopom po barvanju z barvilom po Giemsi, PCR v realnem času
	serum (visceralna lišmanioza)	WB IgG
<i>Plasmodium</i> spp.	polna kri	pregled goste kaplje krvi in tankega krvnega razmaza s svetlobnim mikroskopom po barvanju z barvilom po Giemsi, PCR v realnem času, (hitri antigeni test)
<i>Toxoplasma gondii</i>	serum	CLIA IgG, IgM
	punktat bezgavke	PCR v realnem času
<i>Trypanosoma brucei</i>	polna kri	pregled goste kaplje krvi in tankega krvnega razmaza s svetlobnim mikroskopom po barvanju z barvilom po Giemsi
	možgansko-hrbtenjačna tekočina	pregled s svetlobnim mikroskopom
<i>Trypanosoma cruzi</i>	polna kri	pregled goste kaplje krvi in tankega krvnega razmaza s svetlobnim mikroskopom po barvanju z barvilom po Giemsi
	serum	ELISA IgG

Paraziti	Primeren diagnostični vzorec	Diagnostična metoda LAB PRZ IMI
Helminti		
<i>Ancylostoma brasiliense</i> in druge živalske kavljaste gliste	/ (klinična diagnostika)	/
Črevesni helminti (<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Capillaria philippinensis</i> , <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Dibothriocephalus latus</i> , <i>Dipylidium caninum</i> , <i>Echinostoma</i> spp., <i>Fasciolopsis buski</i> , <i>Heterophyes heterophyes</i> , <i>Hymenolepis</i> spp., kavljaste gliste, <i>Metagonimus yokogawai</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i> , <i>Paragonimus westermani</i> , <i>Taenia saginata</i> , <i>Trichostrongylus</i> spp., <i>Trichuris trichiura</i>)	blato (trikrat)	pregled s svetlobnim mikroskopom
<i>Echinococcus</i> spp.	serum aspirat ciste	ELISA IgG pregled s svetlobnim mikroskopom, (PCR)
<i>Fasciola hepatica</i>	blato (trikrat) serum	pregled s svetlobnim mikroskopom WB IgG
Filarije (<i>Loa loa</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Onchocerca volvulus</i>)	polna kri (<i>Loa loa</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i>) biopt kože/kožnega nodula (<i>Onchocerca volvulus</i>)	pregled goste kaplje krvi in tankega krvnega razmaza s svetlobnim mikroskopom po barvanju z barvilom po Giemsi, (PCR v realnem času) mikroskopski pregled, (PCR v realnem času)
<i>Schistosoma</i> spp.	blato (trikrat) urin serum	pregled s svetlobnim mikroskopom IHA, WB IgG
<i>Strongyloides stercoralis</i>	blato (trikrat ali več) sputum serum	pregled s svetlobnim mikroskopom, kultivacija, PCR v realnem času pregled s svetlobnim mikroskopom, PCR v realnem času ELISA IgG
<i>Taenia solium</i>	blato (trikrat) (tenioza) serum (cisticerkoza)	pregled s svetlobnim mikroskopom WB IgG
<i>Toxocara</i> spp.	serum	ELISA, WB IgG
<i>Trichinella spiralis</i>	serum biopt mišice	ELISA, WB IgG pregled s svetlobnim mikroskopom
Členonožci		
Muhe (<i>Dermatobia hominis</i> , <i>Cordylobia anthropophaga</i>)	biopt kože	makroskopski pregled, pregled s svetlobnim mikroskopom
<i>Sarcoptes scabiei</i>	skarifikat kože	pregled s svetlobnim mikroskopom
<i>Tunga penetrans</i>	biopt kože	pregled s svetlobnim mikroskopom

diagnostike morajo na visoki ravni vzdrževati predvsem referenčni parazitološki laboratoriji, ki v diagnostično obravnavo prejemajo kužnine, odvzete popotnikom, priseljencem, pribežnikom in bolnikom z imunsko pomanjkljivostjo, ki lahko obolevajo za nekaterimi redkimi parazitozami in okužbami, ki pri nas niso endemične (8, 10).

Blato

Za mikroskopski pregled blata na prisotnost parazitov (praživali, helminti) je priporočljiv pregled vsaj treh vzorcev, odvzetih v različnih dneh, najbolje vsak drugi dan. Paraziti oz. njihove razvojne oblike se v blatu namreč ne izločajo stalno, zato z večkratnim odvzemom blata v različnih dneh povečamo občutljivost preiskave. Npr. pri več kot dveh tretjinah asimptomatskih bolnikov s kronično okužbo z glisto *Strongyloides stercoralis* je v gramu iztrebka manj kot 25 ličink parazita (11). Pri mikroskopskem pregledu enega samega vzorca blata zgrešimo do 70 % takšnih primerov; diagnostična občutljivost mikroskopskega pregleda se približa 100 % šele ob pregledu sedmih zaporednih vzorcev blata (12).

Če ima bolnik drisko in je blato tekoče, je od parazitskih okužb najbolj verjetna okužba s praživalmi. Ob hudih driskah so le-te lahko v blatu prisotne le v obliki trofozoitov (npr. pri okužbi z *Entamoeba histolytica*), ki zunaj gostitelja hitro propadejo, zato je pomembno, da mikroskopski pregled izvedemo čim prej, najkasneje v 30 minutah po odvzemu. V tem primeru blato do pregleda hranimo pri sobni temperaturi; shranjevanje v hladilniku trofozoite uniči. Kadar prenos vzorcev blata v parazitološki laboratorij v tem času ni mogoč, blato odvezamemo v posodice, ki so polnjene s konzervansom. Konzervans vzdržuje parazite v blatu (omogoči ohranitev njihove morfologije in prepreči nadaljnji razvoj jajčec ter ličink helmintov). Blato lahko v posodici s konzervansom hranimo pri 2–8 °C ali

na sobni temperaturi še en do dva dneva po zadnjem odvzemu (4).

Pred pripravo preparata za mikroskopiranje vzorec blata pregledamo makroskopsko na morebitno prisotnost nekaterih odraslih glist in odrivkov trakulj ter preverimo njegovo konsistenco, barvo, prisotnost krvi in sluzi. Običajno mikroskopskemu preparatu dodamo Lugolovo raztopino joda, ki se veže z glikogenom v celicah parazitov, zaradi česar se celice obarvajo rjavkasto in so pod mikroskopom boljše vidne. Če želimo opazovati še gibljive trofozoite praživali, moramo pregledati nativni preparat svežega iztrebka brez konzervansa. Občutljivost preiskave blata na parazite povečamo s postopki koncentriranja morebitnih parazitov v blatu, bodisi s sedimentacijskimi postopki bodisi z naplavljanjem. Trajno barvanje razmazov (npr. s trikromom, železovim hematoksilinom in s klorazol črnim), pripravljenih iz vzorcev blata, poveča občutljivost preiskave blata na praživali. Uporabljamo lahko tudi barvanja, ki so namenjena proti kislinsko odpornim kokcijem (npr. prilagojeno barvanje po Kinyounu, prilagojeno barvanje po Ziehl-Neelsenu, barvanje s safraninom in metilenskim modrilom, prilagojeno barvanje s trikromom ipd.) (4).

Pri parazitozah, pri katerih je številno parazitov v črevesu nizko in posledično prisotnost vegetativnih oblik parazitov v blatu minimalna (ličinke, trofozoiti; npr. *Strongyloides stercoralis*, kavljaste gliste, *Trichostrongylus* spp. in nekatere praživali), lahko izvedemo kultivacijo, tj. namnožitvev parazitov v/na posebnih gojiščih. Za kultivacijo mora biti blato sveže odvzeto in brez dodanega konzervansa (4). Slabost kultivacije je precejšnja dolgotrajnost njene izvedbe. Odsotnost ličink ali trofozoitov parazita po kultivaciji sicer ne izključuje okužbe, je pa pri negativnih rezultatih verjetnost okužbe majhna, seveda če je bil vzorec hitro in pravilno prenesen v laboratorij (4, 7).

V molekularni diagnostiki črevesnih parazitov se najpogosteje uporabljajo testi za dokazovanje okužb s praživalmi *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium* spp. in *Entamoeba histolytica*. V LAB PRZ IMI poleg teh testov izvajamo tudi molekularno testiranje na glisto *Strongyloides stercoralis*, ki služi za potrditev diagnoze strongiloidoze kot alternativni test ali pa v kombinaciji s klasičnimi parazitološkimi tehnikami (mikroskopski pregled, kultivacija na agarskem gojišču), ne pa kot presejalni test. Za molekularno diagnostiko blato hranimo do 24 ur pri temperaturi 2–8 °C in ga odvzamemo v posodico brez konzervansa. Nekateri konzervansi lahko namreč povzročijo fragmentacijo ali poškodujejo DNA parazita, zaradi česar so možni lažno negativni rezultati molekularne preiskave (7).

Po zaključenem zdravljenju se blato bolnika pregleda s klasičnimi parazitološkimi metodami; pri okužbi s praživalmi tri do štiri tedne po zdravljenju, pri okužbi s helminti pa pet do šest tednov po zaključku zdravljenja (7).

Kri

V krvi iščemo praživali *Plasmodium* spp., *Leishmania* spp., *Trypanosoma* spp. in ličinke filarij, t. i. mikrofilarije. Kri odvzamemo po običajnem postopku za odvzem venske krvi v epruveto z antikoagulantom etilendiamintetraacetno kislino (angl. *ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA). Tako odvzeta kri je primerna za mikroskopski pregled, hitre antigenske teste in molekularne preiskave. Krvne preparate moramo pripraviti v eni uri po odvzemu krvi. Ob sumu na malarijo s tem ohranimo granulacije znotraj eritrocitov in morfologijo malarijskih parazitov, kar je ključno za določanje vrste *Plasmodium* spp. Za vsakega bolnika pripravimo tako tanek krvni razmaz kot tudi gosto kapljo krvi. Občutljivost mikroskopskega pregleda goste kaplje krvi je v primerjavi s pregledom tankega krvnega razmaza višja. Krvne preparate obarvamo

z barvilom po Giemsi, ki je barvilo izbire za prikaz vseh krvnih parazitov (7).

Bolniku moramo ob sumu na malarijo odvzeti kri pred začetkom zdravljenja, najbolje ob napadu mrzlice, nato pa jo pregledujemo vsakih šest do osem ur tri dni oz. do prvega pozitivnega rezultata. V primeru slednjega vzorce krvi pregledujemo še 24, 48 in 72 ur po uvedbi ustreznih zdravil. Preden se izda negativen izvid, se priporoča natančen pregled vsaj 200–300 vidnih polj obarvane goste kaplje krvi in tankega krvnega razmaza pri 1000-kratni povečavi. Ob okužbi z vrsto *Plasmodium falciparum* določimo tudi parazitemijo, ki jo običajno izrazimo kot delež s paraziti okuženih eritrocitov (7, 13).

Pri afriški tripanosomozii so tripomastigoti v krvi bolnika v največjem številu prisotni v obdobjih vročine. Kri lahko centrifugiramo in s tem morebitne tripomastigote koncentriramo. Preden jih najdemo, je pogosto treba mikroskopsko pregledati več vzorcev krvi. Kri pregledujemo tudi med zdravljenjem in en do dva meseca po zdravljenju. Pri južnoameriški tripanosomozii so tripomastigoti v krvi prisotni predvsem v akutni stopnji okužbe, v kronični stopnji pa so redki. Pri odvzemu krvi za mikrobiološko diagnostiko visceralne lišmanioze moramo upoštevati, da je amastigotov v krvi več ponoči kot podnevi. Periodičnost pojavljanja v krvi je značilna tudi za mikrofilarije nekaterih vrst filarij. Nočna periodičnost je tako značilna za mikrofilarije vrst *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* in *Brugia timori*, mikrofilarije *Loa loa* pa v krvi najdemo podnevi. Občutljivost mikroskopske diagnostike povečamo s postopki koncentriranja mikrofilarij v krvi (7).

Z dobrimi hitrimi antigenimi testi, ki predstavljajo pomemben napredek v diagnostiki malarije, zanesljivo zaznamo že 100–200 parazitov na μ l krvi, kar je primerljivo z občutljivostjo dobro izvedenega mikroskopskega pregleda. Hitri testi so primerni za uporabo v urgentnih ambulantah

razvitega in nerazvitega sveta in za samopregledovanje popotnikov, ki potujejo v odmaknjene predele sveta, saj je njihova izvedba preprosta in hitra, njihova cena nizka, enostavna je interpretacija njihovih rezultatov, prednost pa je tudi obstojnost pri visokih temperaturah (13).

V LAB PRZ IMI diagnosticiramo okužbe s plazmodiji in lišmanijami tudi z molekularnimi metodami, v raziskovalne namene pa jih uporabljamo za ugotavljanje DNA filarij.

Seč

Z mikroskopskim pregledom nativnega preparata usedline seča iščemo jajčeca krvnega metljaja *Schistosoma haematobium*. Preden se le-ta v seču začnejo izločati, lahko od okužbe mine do tri mesece. Ker je pri blagih okužbah jajčec v seču malo, je potreben pregled več vzorcev seča. Največ jajčec se v seču izloča med poldnevom in tretjo uro popoldan, zato je seč najprimerneje odvzeti v tem delu dneva. Lahko se zbira tudi celodnevni seč. Za oceno uspešnosti zdravljenja je treba seč pregledovati še eno leto po zaključenem zdravljenju (7).

V usedlini seča najdemo tudi trofozoitne oblike spolno prenosljivega bičkarja *Trichomonas vaginalis*. V LAB PRZ IMI trihomonozo dokazujemo z molekularnimi testi.

Vzorci iz dihal

V nativnih preparatih vzorcev iz dihal lahko z mikroskopskim pregledom najdemo ličinke glist *Ascaris lumbricoides* in *Strongyloides stercoralis*, jajčeca metljaja *Paragonimus westermani* in kaveljčke trakulje *Echinococcus* spp. Tahizoite *Toxoplasma gondii* iščemo v mikroskopskih preparatih, obarvanih z barvilom po Giemsi, ali pa njihovo prisotnost v vzorcu potrdimo z molekularnimi metodami (5).

Vzorci iz dihal odvajamo v sterilno posodico z navojem in jih v najkrajšem možnem času prenesemo v laboratorij. Če takoj-

šen prenos ni možen, jih hranimo pri temperaturi 2–8 °C do največ 24 ur (7).

Punktati in biopti organov in tkiv

Punktate in biopte organov in tkiv pregledujemo, predvsem če sumimo na okužbo z lišmanijami, tripanosomami in *Toxoplasma gondii*, včasih pa lahko v teh kužninah najdemo ličinke gliste *Strongyloides stercoralis*. Razmaze kužnine navadno obarvamo z barvilom po Giemsi in jih pregledamo pri 1000-kratni povečavi (5, 7). Za diagnostiko toksoplazmoze, lišmanioze in strongilidoze imamo v LAB PRZ IMI na voljo tudi molekularne teste. Ob sumu na zunajčrevesno amebozo in ehinokokozo pregledujemo punktate ognjokov in cist. Material mikroskopiramo ali pa uporabimo molekularne metode. Z mikroskopskim pregledom lahko v bioptu mišic najdemo ličinke gliste *Trichinella* spp. (7).

Punktate in biopte odvajamo v sterilno epruveto oz. posodico z navojem in jih v najkrajšem možnem času pošljemo v laboratorij. Če takojšen prenos vzorcev ni možen, jih hranimo pri temperaturi 2–8 °C do največ 24 ur (7).

Koža

Za parazitološko diagnostiko so primerni biopt, aspirat ali postržek kožne spremembe (razjeda, izpuščaj, nodul itd.). V kužnini iščemo amastigote lišmanij, filarije in mikrofilarije, ličinke gliste *Strongyloides stercoralis* ter členonožce – parazitske ličinke nekaterih tropskih muh, pršice vrste *Sarcoptes scabiei* in bolhe vrste *Tunga penetrans*. Običajno iz kužnine pripravimo nativne mikroskopske preparate ali pa razmaze obarvamo z barvilom po Giemsi (5, 7). V LAB PRZ IMI lahko kožno lišmaniozo in prisotnost ličink *Strongyloides stercoralis* diagnosticiramo tudi z molekularnimi testi. Slednje uporabljamo tudi v raziskovalne namene za ugotavljanje DNA filarij in mikrofilarij.

Pri sumu na kožno lišmaniozo je najprimernejša kužnina biopt z roba kožne spremembe. Najbolje je odvzeti več bioptov s *punch* biopsijo. Rano je treba pred odvzemom očistiti s 70-% alkoholom. Biopt odložimo v sterilno posodico z navojem. Vzorcudodamo nekaj kapljic sterilne fiziološke raztopine, da se ne izsuši, ali pa ga odložimo na sterilno gazo, navlaženo s sterilno fiziološko raztopino (7).

POSREDNE DIAGNOSTIČNE METODE

Parazitske okužbe lahko dokazujemo tudi posredno z ugotavljanjem značilnih protiteles v bolnikovem serumu, ki nastanejo kot imunski odziv na prisotnost patogena v gostitelju. Za serološke preiskave odvajamo 2–3 ml krvi iz periferne vene v epruveto za vakuumski odvzem brez antikoagulantila in jo v največ štirih urah pošljemo v laboratorij. Če prenos v tem času ni možen, jo shranimo pri temperaturi 2–8 °C in jo najkasneje v 24 urah pošljemo v laboratorij (7).

V LAB PRZ IMI s serološkimi testi ugotavljamo prisotnost specifičnih protiteles, in sicer IgG, IgM in IgA proti prazivali *Toxoplasma gondii* in IgG proti prazivalim *E. histolytica*, *Leishmania* spp. in *Trypanosoma cruzi* ter proti helmintom *Trichinella spiralis*, *Toxocara* spp., *S. stercoralis*, *Echinococcus* spp., *Schistosoma* spp., *Fasciola* spp. in *T. solium*, če sumimo na (nevro)cisticerkozo.

Prisotnost značilnih IgG v bolnikovem serumu sicer kaže na okužbo s parazitom, ne pove pa, kdaj je do okužbe prišlo, zato mora klinični zdravnik presoditi, ali klinična slika ustreza mikrobiološkemu izvidu. Po uspešnem zdravljenju parazitske okužbe lahko IgG vztrajajo še več let, zato na podlagi seroloških testov večinoma ne moremo spremljati uspešnosti zdravljenja. Pri nekaterih kroničnih okužbah, ko se ličinke parazita naselijo v tkivih ali orga-

nih in tam poapnijo (npr. *Echinococcus granulosus*, *Taenia solium*, *Toxocara* spp., *Trichinella spiralis*), ali pa ko je bolnik imunsko zelo oslavljen zaradi bolezni ali imunosupresivne terapije, je lahko humoralni odziv na parazitsko okužbo tako šibek, da ga s serološkimi testi ne zaznamo in so rezultati lažno negativni. Podobno je tvorba IgG šibka pri črevesni amebozi in kožni lišmaniozi, zato je serološko testiranje na *Entamoeba histolytica* in *Leishmania* spp. smiselno pri sumu na zunajčrevesno amebozo in visceralno lišmaniozo. Serološki testi imajo slabšo občutljivost tudi pri bolnikih z akutno okužbo, npr. pri popotnikih, ki so se vrnili s potovanja. Zlasti takrat, ko za potrjevanje pozitivnih rezultatov presejalnih testov ni na voljo potrditvenega testiranja (npr. pri *Strongyloides stercoralis*), se moramo zavedati, da je lahko pozitiven rezultat posledica navzkrižne reaktivnosti, predvsem s protitelesi proti drugim parazitom, s katerimi je (bil) bolnik okužen. Pri interpretaciji rezultatov seroloških testov je zato vedno treba upoštevati bolnikovo klinično sliko in anamnezo (14).

ZAKLJUČEK

Mikrobiološka diagnostika parazitskih okužb še dandanes največkrat temelji na neposredni preiskavi kužnine. Parazitološki diagnostični laboratoriji morajo ohranjati svoje znanje o morfoloških značilnostih parazitov, saj lahko le tako zagotavljajo pravilno prepoznavo parazita ob pregledu kužnine s svetlobnim mikroskopom. Svetlobno mikroskopijo lahko dopolnjujejo modernejši antigenski in molekularni testi in predvsem v primeru parazitov, ki jih povzročajo tkivni paraziti, tudi posredni serološki testi. Dobra komunikacija med kliničnim zdravnikom in parazitološkim laboratorijem zagotavlja ustrezen odvzem in prenos kužnin, kar je eden izmed predpogojev za učinkovito obvladovanje parazitskih bolezni.

LITERATURA

1. Boggild AK, Yohanna S, Keystone JS, et al. Prospective analysis of parasitic infections in Canadian travelers and immigrants. *J Travel Med.* 2006; 13 (3): 138–44.
2. Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. Geosentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007–2011. *Ann Intern Med.* 2013; 158 (6): 456–68.
3. Showler AJ, Wilson ME, Kain KC, et al. Parasitic diseases in travelers: A focus on therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12 (4): 497–521.
4. Šoba B. Laboratorijska diagnostika parazitov v blatu. *Med Razgl.* 2013; 52 (Suppl 5): 61–8.
5. Logar J, Šoba B. Laboratorijska diagnostika parazitskih bolezni pri popotnikih. *Med Razgl.* 2004; 43 (Suppl 2): 65–8.
6. Ružič-Sabljič E. Praktikum iz mikrobiologije za študente farmacije. 2nd ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2016. p. 32–3.
7. Garcia LS. Diagnostic medical parasitology. 6th ed. Washington: ASM Press; 2016. p. 7–194, 1184–93.
8. Potters I, Bottieau E, Yansouni CP, et al. The case for parasitological stool microscopy. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (10): 1310–2.
9. Cvitković Špik V, Pirš M, Seme K. Osnove mikrobiološke laboratorijske diagnostike za študente dentalne medicine. 1st electronic ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2020. p. 91.
10. Bradbury RS, Sapp SGH, Potters I, et al. Where have all the diagnostic morphological parasitologists gone? *J Clin Microbiol.* 2022; 60 (11): e0098622.
11. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 (7): 1040–7.
12. Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A neglected tropical disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33 (1): 135–51.
13. Šoba B, Kotar T, Biasizzo H, et al. Laboratorijska diagnostika malarije. *Med Razgl.* 2013; 52 (Suppl 5): 135–41.
14. Skvarč M. Serološke preiskave pri popotnikih s sumom na parazitsko obolenje. *Med Razgl.* 2013; 52 (Suppl 5): 123–8.

Katarina Vincek¹, Tadeja Kotar²

Denga

Dengue

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: denga, huda denga, komar *Aedes*, potovanje, podnebne spremembe

Denga je vektorska bolezen, ki jo povzročajo štirje serotipi virusa denge. Razširjena je v 125 državah sveta in endemična v tropskem in subtropskem pasu. Prenašalci so komarji rodu *Aedes*, predvsem *Aedes aegypti*, redkeje *Aedes albopictus*. Denga lahko poteka kot asimptomatska okužba, blaga okužba ali kot huda bolezen z večorgansko odpovedjo, ki lahko vodi v šok in smrt. Težko obliko bolezni najdemo predvsem pri sekundarni okužbi, z drugačnim serotipom. Večina težkih primerov bolezni se pojavi pri ljudeh, ki živijo v endemičnih krajih, pri popotnikih je zelo težek potek z zdravljenjem v enoti intenzivne terapije redek. Trenutno usmerjenega zdravila za bolezen ni. Za dengo je na voljo več cepiv, eno izmed njih je živo oslABLJENO cepivo, ki je za zdaj priporočljivo le za prebivalce endemičnih področij, obeta se tudi uporaba pri popotnikih. V Evropi je denga večinoma bolezen popotnikov, v zadnjih letih se pojavljajo tudi manjši avtohtoni izbruhi, nazadnje leta 2022 v Franciji. Popotniki se morajo predvsem zaščititi pred piki komarjev preko dneva (z redno uporabo sredstev za odganjanje mrčesa, dolgimi oblačili itd.).

ABSTRACT

KEY WORDS: dengue, severe dengue, *Aedes* mosquito, travel, climate change

Dengue is a vector-borne disease caused by four serotypes of the dengue virus and is widespread in 125 countries around the world. Dengue is endemic mainly in tropical and subtropical regions. It is transmitted by *Aedes* mosquitoes, mainly *Aedes aegypti*, and less often by *Aedes albopictus*. Clinical manifestations of dengue can range from asymptomatic infection to severe infection with multi-organ failure, which can lead to shock and death. A severe form of dengue with life-threatening complications is usually seen in secondary infections with a different serotype. Most severe cases are found in people living in endemic areas. Severe cases of dengue, requiring intensive care unit, are rarely seen in travelers. Currently, there is no specific treatment, however, there are more vaccines in the pipeline. At the moment, the live attenuated vaccine is recommended only for people living in endemic areas, but there is a good prospect for use in travelers. In Europe, dengue was mostly an imported disease. In recent years, there have been small outbreaks of autochthonous cases, most recently in 2022 in France. Travelers are recommended to protect themselves from daytime biting mosquitoes by using repellents, long clothing, etc.

¹ Katarina Vincek, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; katarina.vincek@kclj.si

² Doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Virus denge (angl. *dengue virus*, DENV) je RNA-virus, ki sodi v družino *Flaviviridae*, rod *Flavivirus*. Bolezen povzročajo štirje sorodni virusi: DENV 1, 2, 3 in 4. Ljudje se z DENV okužijo s piki okuženih komarjev – najpogosteje komarjev *Aedes (A.) aegypti* (komar ščitar) in redkeje *A. albopictus* (tigrasti komar). Inkubacijska doba je 3–14 dni. Klinična slika je raznolika – od asimptomatske oblike do hude bolezni. Glavni simptomi in znaki denge so visoka telesna temperatura s slabostjo in bruhanjem, hudim glavobolom, bolečinami v mišicah, sklepih in kosteh ter izpuščajem. Pri hudi obliki denge lahko pride do življenja ogrožajočih stanj s krvavitvami in odpovedjo več organskih sistemov (1–3).

Denga je po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) ena izmed najhitreje rastočih virusnih obolenj na svetu. Pojavnost denge se je v zadnjih 50 letih 30-kratno povečala, v zadnjih 20 letih pa 8-kratno. Za dengo letno zbolijo približno 390 milijonov ljudi (284–528 milijonov). Na širjenje denge močno vplivajo tudi globalizacija, selitve prebivalstva v mestna območja in večja poseljenost mest, spremembe podnebja in naraščanje števila popotnikov, ki lahko služijo kot prenašalci bolezni v kraje, kjer so komarji *A. aegypti* in *A. albopictus* endemični, vendar še niso okuženi. Pred letom 1970 je bila denga endemična v devetih državah. Za dengo lahko sedaj zbolijo ljudje v več kot 125 državah na svetu (v endemičnih področjih živi več kot 50 % svetovne populacije). Endemična je v tropskih in subtropskih predelih Azije, Afrike in Amerike, na Karibih in delu Pacifika (3–5).

ZGODOVINA

Prvi zapisi o verjetni okužbi z DENV izhajajo iz kitajske zdravstvene enciklopedije iz časov dinastije Chin, ki je vladala med letoma 265 in 420, dinastije Tang iz leta 610 in dinastije Sung iz leta 992. Okužbo so na

Kitajskem takrat imenovali strup iz vode, saj so verjeli, da je bolezen povezana z letičimi žuželkami, ki bivajo v vodi (1).

Tudi okužba, ki je bila opisana leta 1635 v francoskih kolonijah Karibov in leta 1699 v Panami, bi lahko bila denga. Verjetno je bila denga razširjena po svetu že pred 18. stoletjem, ko se je pojavila prva znana pandemija. Med letoma 1779 in 1780 je bila opisana prva epidemija denge, ki je bila prisotna v Jugovzhodni Aziji, Afriki in Severni Ameriki. Leta 1906 so ugotovili, da okužbo prenašajo komarji rodu *Aedes*, leto kasneje pa so ugotovili, da dengo povzroča virus. Naslednje epidemije so pojavljale šele po letu 1940. Druga svetovna vojna je ustvarila idealne pogoje za povečano širjenje okužb, ki jih prenašajo komarji, in posledično pandemijo denge. Prva poznana epidemija hude oblike denge se je pojavila na Filipinih med letoma 1953 in 1954. Huda oblika denge se je okrog leta 1920 razširila po Jugovzhodni Aziji in je sredi 1970 postala najpogostejši vzrok hospitalizacije in smrti otrok v tem območju. V 70. letih prejšnjega stoletja se je denga razširila tudi na otoke Pacifika in v Ameriko. Zaradi podnebnih sprememb se širi področje, kjer živi komar *A. aegypti*, in posledično tudi okužba z DENV (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) je bilo v letu 2022 na svetu približno štiri milijone okužb z DENV, od tega 4.000 smrtnih primerov. Približno polovica primerov je bilo prijavljenih v Braziliji, po številu primerov sledijo Vietnam, Filipini, Indonezija in Indija. V Evropi je denga običajno vnesena bolezen, v zadnjih letih pa so bili zaznani tudi manjši avtohtoni izbruhi. Obsežna avtohtona epidemija je bila zaznana v letih 2012 in 2013 na Madeiri, zadnji manjši izbruh pa je bil zaznan v letu 2022, ko je bilo 65 avtohtonih primerov prijavljenih v Franciji (5).

PRENOS

V naravnem okolju se DENV ohranja s kroženjem v t. i. silvatičnem krogu med primati in gozdnimi vrstami komarjev iz rodu *Aedes*. Ti virusi ne prehajajo pogosto izven gozdnih območij. V podeželskih področjih, kjer ljudi ni veliko, DENV kroži med ljudmi in komarji, vendar po okužbi večina ljudi postane imunih in virus tako izgine iz populacije (1, 2). Najučinkovitejši je prenos DENV v epidemičnem krogu v mestnih področjih. Komar *A. aegypti* leže jajčeca v vodne zbiralnike blizu doma (npr. vaze za rože, zbiralnike deževnice in v vodo, ki se zadržuje v starih pnevmatikah). Jajčeca lahko preživijo več mesecev v suhem okolju in se ob naslednjem stiku z vodo razvijajo v odrasle komarje (2, 3).

Odrasli komarji najraje živijo znotraj prostorov in pikajo večinoma podnevi. Najbolj dejavni so dve do tri ure po sončnem vzhodu in dve do tri ure pred sončnim zahodom. Samice *A. aegypti* pogosto za en obrok popikajo več ljudi in lahko tako ob enkratnem hranjenju (tudi če samo pičijo) okužijo več ljudi hkrati. Posledično lahko za dengo v kratkem obdobju zbolijo člani iste družine. Okužene osebe so za ohranjanje in razmnoževanje DENV najpomembnejši gostitelj. Med vročinskim stanjem (stanje viremije, ki traja od dva do deset dni) se med hranjenjem neokužena samica *A. aegypti* okuži z DENV in ostane kužna do konca svojega življenja (en mesec do tri mesece). Pogosto v mestih obstaja sočasno več serotipov DENV (2).

Opisani so tudi primeri vertikalnega prenosa z nosečnice na plod in prenos preko krvnih pripravkov, transfuzij ter pri presaditvi organov (3).

KLINIČNA SLIKA

Inkubacijska doba traja 3–14 dni. Večina okužb poteka brez simptomov. Klinična slika je odvisna od starosti. Pri majhnih otrocih najpogosteje poteka kot vročinsko stanje brez viremije. Pri večjih otrocih in

odraslih poteka z značilno klinično sliko. Leta 2009 je WHO izdala novo razvrstitev okužb z DENV. Bolezen tako delimo na dengo in hudo dengo (3, 6–8).

DENGA

Po piku komarja se najpogosteje v štirih do sedmih dneh pojavi visoko povišana telesna temperatura, ki običajno vztraja pet do šest dni in se lahko pojavi tudi v dvostopenjskem vzorcu. Običajno so vročini pridruženi glavobol in bolečine za očmi, predvsem ob premikanju ali pritisku na oči, bolnike lahko moti svetloba. Značilno so prisotne bolečine v mišicah, sklepih in kosteh. Pogosto so prisotni tudi slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu (1, 2).

Drugi simptomi, ki se lahko pojavljajo pri dengi, so bolečine pri požiranju, neješčost, količne bolečine v trebuhu, zaprtje, redkeje povečane bezgavke in spremenjen okus. V obdobju vročine je lahko prisotna tudi relativna bradikardija (1, 2, 9).

Za dengo so pri 65–71 % bolnikov značilne tudi spremembe po koži. Najpogostejši je razširjen makulopapulozni izpuščaj, ki spominja na sončne opekline in se običajno pojavi v prvih dneh po začetku bolezni. Kasneje se lahko pojavita tudi morbiliformni in petehielni izpuščaj, ki je prisoten predvsem po okončinah. Za slednjega so značilna manjša okrogla področja neprizadete kože, ki so najverjetneje posledica imunskega odgovora na okužbo (1, 2, 10).

Akutnemu obdobju povišane telesne temperature nato večinoma sledi obdobje okrevanja (2).

HUDA DENGA

Pri nekaterih bolnikih se ob upadu telesne temperature stanje izrazito poslabša. Za hudo dengo so zaradi povečane prepustnosti kapilar s prestopom tekočine v zunajžilni prostor značilni znaki šoka in odpovedi dihal ter drugih organskih sistemov (jeter z močno povišanimi jetrnimi encimi, motnje zavesti, slabše delovanje srca itd.). Pred

razvojem hude denge se pri bolnikih pogosto pojavijo t. i. opozorilni znaki in simptomi, kot so hude bolečine v trebuhu, vztrajajoče bruhanje, pospešeno dihanje (posledica nabiranja tekočin v zunajžilnem prostoru), krvavitve iz sluznic, upočasnjenost ali nemir, povečanje jeter za več kot 2 cm ter porast vrednosti hematokrita ob sočasnem upadu vrednosti trombocitov. Obdobje poslabšanja je kratko in navadno traja 24–48 ur, kljub temu pa je zaradi prestopa tekočin v zunajžilni prostor, prizadetosti dihal, hudih krvavitev in odpovedi organov huda denga lahko življenje ogrožajoče stanje. Ob ustrezni zdravstveni oskrbi je smrtnost okoli 1 % (1–20 %). Bolnike, ki prebolevalo hudo dengo ali dengo z opozorilnimi znaki, je treba sprejeti v bolnišnico, tiste brez opozorilnih znakov pa lahko spremljamo ambulantno (1, 2, 7, 8).

S PROTITELESI SPODBUJEN POJAV

Huda denga se običajno pojavi pri sekundarni okužbi z drugačnim tipom DENV ali pri primarni okužbi pri dojenčkih, ki imajo že prisotna materina protitelesa proti DENV, prenesena preko posteljice. Mehanizem s protitelesi spodbujenega pojava (angl. *antibody-dependent enhancement*, ADE) še ni točno poznan, vendar naj bi bil povezan z višjo kužnostjo virusa, oslabitvijo imunskega odziva bolnika in navzkrižno reaktivnimi ter nevtralizacijskimi protitelesi, ki nastanejo ob primarni okužbi. Ob okužbi z drugačnim serotipom se nevtralizacijska protitelesa vežejo na novi DENV in povzročijo lažji vstop virusa v celice. Ko je koncentracija protiteles DENV nižja od nevtralizacijskega praga, se količina okuženih celic poveča (ekstrinzični ADE), s tem se poveča tudi nastajanje DENV (višja viremija). Nenevtralizacijska protitelesa spremenijo imunski odziv in delovanje celic, zato ena celica proizvede več DENV (intrinzični ADE). Raziskave so pokazale tudi, da na višjo viremijo in hujšo

klinično sliko vpliva razmak med primarno in sekundarno okužbo (hujše oblike se pojavijo običajno več kot po dveh letih od primarne okužbe). Tretja in četrta okužba ponovno potekata z blago klinično sliko (2, 6).

DOKAZOVANJE

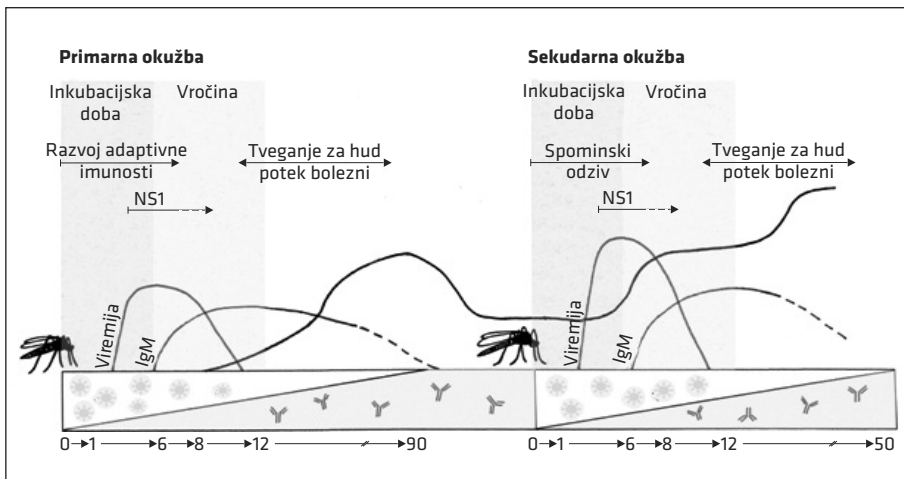
Že drugi dan povišane telesne temperature lahko v laboratorijskih izvidih zaznamo znižane vrednosti levkocitov in trombocitov ter višji hematokrit ob normalnih vrednostih C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP). Neredko so prisotne tudi višje vrednosti jetrnih testov (11).

Zgodaj v poteku okužbe (manj kot osem dni) lahko uporabimo metode neposrednega dokaza virusnih antigenov (nestrukturna beljakovina 1 (NS1)) ali dokaz genoma virusa z molekularnimi metodami s pomočjo obratne transkripcije in verižne reakcije s pomlimerazo (angl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR), s katero lahko določimo virusno breme in/ali opredelimo tip DENV (slika 1) (2, 12).

Kasneje v poteku okužbe dengo najpogosteje dokažemo s serološkimi preiskavami. Pri razlagi rezultatov serološkega testiranja bolnikov, okuženih z DENV, je potrebna previdnost, saj je navzkrižna reaktivnost med številnimi flavivirusi (virus klopnega meningoencefalitisa, virus rumene mrzlice, virus Zika) izjemno visoka (2, 12).

Poskus osamitve virusa je najbolj specifična metoda za dokaz okužbe, vendar je slabo občutljiva (2).

V endemičnih področjih, predvsem v državah v razvoju, kjer so možnosti mikrobiološkega dokazovanja omejene, se uporabljajo hitri diagnostični testi, ki dokazujejo prisotnost tako virusnih antigenov kot tudi protiteles DENV (12). Natančneje je diagnostika denge predstavljena v prispevku Mikrobiološka diagnostika – virusi.



Slika 1. Časovni prikaz prisotnosti protiteles proti virusu denge (angl. dengue virus, DENV) in viremije. Številke pod skico predstavljajo dneve od okužbe. NS1 – nestrukturna beljakovina 1, IgG – imunoglobulini G, IgM – imunoglobulini M.

ZDRAVLJENJE IN PREVENTIVA

Idealno zdravilo za dengo bi moralo hitro razrešiti simptome, bolniki bi ga morali dobro prenašati (čim manj stranskih učinkov), učinkovito bi moralo biti za vse štiri serotipe, tako pri dojenčkih, otrocih, odraslih, nosečnicah in bolnikih s pridruženimi boleznimi. Največja ovira je poiskati zaviralec, ki bi bil učinkovit za vse štiri serotipe, saj imajo posamezni serotipi denge zelo raznoliko aminokislinsko zaporedje (30–50%) (2, 7, 11).

V številnih raziskavah so preizkušali različna zdravila, ki pa se niso izkazala za učinkovita. Posebnega zdravila za zdravljenje denge tako trenutno še ni, zdravljenje je podporno. Ob pojavu opozorilnih znakov bolniki potrebujejo bolnišnično zdravljenje. Potrebno je intravensko nadomeščanje tekočin za preprečitev šokovnega stanja, vendar moramo biti zaradi večje prepustnosti žilja previdni, saj lahko prekomeren vnos tekočin povzroči prestop tekočin v zunajžilni prostor (1, 2, 11).

Pri preventivi so najpomembnejši splošni zaščitni ukrepi pred piki komarjev, kot so primerna obleka (lahka, svetla, ohlapna

oblačila z dolgimi rokavi in hlačnicami) ter uporaba sredstev za odganjanje mrčesa, ki vsebujejo dietiltoluamid (DEET). Tveganje za izpostavitve DENV je manjše v klimatiziranih prostorih in prostorih z nameščenimi komarniki na oknih (1, 2, 11).

ZAKLJUČEK

Denga je virusno obolenje z najhitrejšim širjenjem po svetu. Okužene osebe so za ohranjanje in razmnoževanje DENV najpomembnejši rezervoar, popotniki pa posledično sredstvo širjenja DENV v neendemična področja. S segrevanjem podnebja se širi tudi območje, kjer so pogoji za razmnoževanje DENV ugodni pri vektorjih, ki v tem območju že obstajajo. Zato je na potovanjih pomembno upoštevati splošne preventivne ukrepe pred piki žuželk. Pri popotnikih je pred potovanjem potrebno dobro svetovanje (ozaveščenost o bolezni, preventivni ukrepi) in v bližnji prihodnosti tudi uporaba cepiva proti dengi.

ZAHVALA

Iskrena hvala Neži Salobir za čudovit grafični prikaz mikrobiološke diagnostike denge.

LITERATURA

1. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11 (3): 48096.
2. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, et al. Dengue: A minireview. *Viruses.* 2020; 12 (8): 829.
3. WHO: Dengue and severe dengue [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. Soneja S, Tsarouchi G, Lumbroso D, et al. A review of dengue's historical and future health risk from a changing climate. *Curr Environ Health Rep.* 2021; 8 (3): 245–65.
5. ECDC: Dengue worldwide overview [internet]. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control; c2023 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>
6. Wang WH, Urbina AN, Chang MR, et al. Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53 (6): 963–78.
7. Vijay J, Anuradha N, Anbalagan VP. Clinical presentation and platelet profile of dengue fever: A retrospective study. *Cureus.* 2022; 14 (8): e28626.
8. Ajlan BA, Alafif MM, Alawi MM, et al. Assessment of the new World Health Organization's dengue classification for predicting severity of illness and level of healthcare required. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13 (8): e0007144.
9. Estofolete CF, de Oliveira Mota MT, Bernardes Terzian AC, et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? *Acta Trop.* 2019; 199: 105134.
10. Huang HW, Tseng HC, Lee CH, et al. Clinical significance of skin rash in dengue fever: A focus on discomfort, complications, and disease outcome. *Asian Pac J Trop Med.* 2016; 9 (7): 713–8.
11. Kularatne SA, Dalugama C. Dengue infection: Global importance, immunopathology and management. *Clin Med (Lond).* 2022; 22 (1): 9–13.
12. Kerkhof K, Falconi-Agapito F, Van Esbroeck M, et al. Reliable serological diagnostic tests for arboviruses: Feasible or utopia? *Trends Microbiol.* 2020; 28 (4): 276–92.

Barbara Stalowsky Poglajen¹

Trebušni tifus in paratifus

Typhoid Fever and Paratyphoid Fever

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tifus, paratifus, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*

Trebušni tifus in paratifus, ki ju povzročata bakteriji *Salmonella typhi* in *Salmonella paratyphi*, ostajata pomembna vzroka obolevnosti in umrljivosti v deželah Azije, Afrike, Srednje in Južne Amerike. Bolezni se pojavljata v predelih, kjer prebivalci nimajo urejenega dostopa do varne pitne vode in urejene kanalizacije. Simptomi in znaki trebušnega tifusa in paratifusa so podobni, tako da ju na podlagi klinične slike ne moremo ločiti. Diagnozo potrdimo mikrobiološko, in sicer z izolacijo bakterij v krvi, v blatu ju izoliramo redkeje. Tako trebušni tifus kot paratifus zdravimo z antibiotiki. Izkustveno pričnemo običajno zdraviti s ceftriaksonom. S pojavom sevov bakterije *Salmonella typhi*, odpornih na več skupin antibiotikov, postajajo možnosti antibiotičnega zdravljenja čedalje bolj omejene. Na voljo imamo cepivo proti bakteriji *Salmonella typhi*, ki pa ne nudi popolne zaščite pred okužbo. V endemičnih krajih zato popotnikom svetujemo skrb za higieno rok ter upoštevanje pravil uživanja varne hrane in vode (prekuhana oziroma toplotno pravilno obdelana hrana, olupljeno sadje, prekuhana ali ustekleničena voda).

ABSTRACT

KEY WORDS: typhoid fever, paratyphoid fever, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*

Typhoid fever and paratyphoid fever, caused by *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi*, remain important causes of morbidity and mortality in parts of Asia, Africa, Central and South America. They are common in areas where access to safe drinking water is limited, and sanitation is poor. Signs and symptoms of typhoid fever and paratyphoid fever are similar. Clinically, we cannot differentiate between them. Diagnosis is based on the isolation of bacteria from blood cultures, less frequently from stool cultures. Both infections are treated with antibiotics. Currently, first-line therapy for both typhoid fever and paratyphoid fever is ceftriaxone. Lately, *Salmonella typhi* has become resistant to several antibiotics, limiting our treatment options. Travelers to endemic areas are advised to get vaccinated, take care of hand hygiene, and practice safe eating and drinking habits (boil it, cook it, peel it, or forget it).

¹ Barbara Stalowsky Poglajen, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; barbara.stalowskypoglajen@kclj.si

UVOD

Trebušni tifus in paratifus se pojavljata v Aziji, Afriki ter Srednji in Južni Ameriki v predelih s slabšimi higienskimi razmerami, predvsem tam, kjer je dostop do čiste pitne vode omejen, kanalizacija in vodovodni sistem pa neurejena. Največ primerov trebušnega tifusa beležimo v državah Južne Azije (Indija, Pakistan, Bangladeš). Bolezen je pogosta tudi v državah Jugovzhodne Azije in v Afriki. Paratifus se pojavlja v istih predelih sveta kot trebušni tifus, le da je ta okužba redkejša (1). Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) ocenjuje, da letno za trebušnim tifusom zbolijo 11–20 milijonov ljudi. Zaradi zapletov boleznih jih 128.000–161.000 umre. S paratifusom letno oboli okoli pet milijonov ljudi. Potek te bolezni je praviloma blažji (2).

TREBUŠNI TIFUS

Trebušni tifus povzroča bakterija *Salmonella enterica* serovar *typhi* (*S. typhi*). Njen edini gostitelj je človek. Okužba se prenaša fekalno-oralno, z okuženo vodo ali hrano. Opisani so tudi primeri spolnega prenosa trebušnega tifusa med moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi (1, 3).

Inkubacijska doba traja 6–30 dni. V prvih dneh bolezni se klinična slika razvija postopno, v ospredju so utrujenost, slabo počutje in vročina, ki v nekaj dneh poraste tudi do 40 °C. Ob tem oboleli pogosto navajajo glavobol, bolečine v mišicah in sklepih, bolečine v trebuhu, lahko se razvije driska ali pa so oboleli celo zaprti. Prisotno je lahko tudi bruhanje, ki pa praviloma ni v ospredju klinične slike. V drugem tednu bolezni se pri približno 30 % obolelih pojavi rožnat makulopapulozni izpuščaj po trupu (angl. *rose spots*), ki izgine spontano v nekaj dneh. Pri nezdravljenih bolnikih bolezen običajno traja do štiri tedne, nato vročina upade in nastopi obdobje okrevanja (4).

Bolezen lahko poteka tudi v blažji, subklinični obliki. Smrtnost med nezdravljenimi bolniki je ocenjena na 10–30 %. Pri

bolnikih, ki prejmejo ustrezno antibiotično zdravljenje, je smrtnost manj kot 1 % (1, 2). Med bolniki, sprejetimi v bolnišnico zaradi trebušnega tifusa, se zapleti razvijejo v 10–15 %. Večje tveganje za težji potek bolezni so ugotovili pri obolelih, ki so ustrezno antibiotično zdravljenje prejeli pozno v poteku bolezni. Bolniki, ki so antibiotično zdravljenje prejeli šele deseti dan bolezni ali kasneje, so imeli trikrat večje tveganje za težek potek bolezni z zapleti (5).

Zapleti se praviloma pojavijo v drugem in tretjem tednu bolezni in se lahko kažejo s (4):

- prizadetostjo prebavnega trakta (krvavitve iz črevesja, predrtje črevesja),
- prizadetostjo živčevja (meningitis, nevritis, Guillan-Barréjev sindrom, encefalopatija z delirijem, halucinacijami in motnjami zavesti),
- sepsu in razsojem bakterij v druge organe (absces jeter ali vranice, hepatitis, pankreatitis, osteomielitis, artritis, pljučnica, pielonefritis, orhitis, diseminirana intravaskularna koagulacija, hemofagocitni sindrom itd.).

Bolezen se pri približno 10 % nezdravljenih bolnikov ponovi en teden do tri tedne po prvotnem izboljšanju stanja (relaps) (4).

Prebolele osebe lahko dalj časa izločajo *S. typhi* z blatom in so tako vir nadaljnega širjenja okužbe. Izmed prebolelnikov jih 2–5 % postane kroničnih nosilcev *S. typhi*, kar pomeni, da bakterijo izločajo več kot leto dni (3). Te osebe potrebujejo dolgotrajnejše antibiotično zdravljenje (4).

Diagnozo trebušnega tifusa postavimo z dokazom *S. typhi* v kužninah, najpogosteje v hemokulturah. Občutljivost preiskave je ocenjena na 66 %, zato moramo ob negativnem izvidu in za trebušni tifus sumljivi klinični sliki hemokulture odvzeti večkrat. V blatu in seču bakterijo dokažemo redkeje. Serološke metode (npr. Widalov test) so premalo občutljive in specifične, zato se jih ne poslužujemo več (6). Laboratorijski izvidi so

pri trebušnem tifusu neznačilni. Vnetni parametri so pogosto nizki ali le zmerno povišani. V krvni sliki sta lahko prisotni levkopenija in trombocitopenija. Pogosto so povišani jetrni encimi. Pri popotniku z visoko telesno temperaturo, ki prihaja iz endemičnega območja, predvsem iz držav Južne Azije (Indija, Bangladeš, Pakistan, Nepal), moramo zato pomisliti tudi na trebušni tifus in odvzeti hemokulture (4).

Ker z zgodnjim antibiotičnim zdravljenjem zmanjšamo tveganje za težek potek bolezni z zapleti, začnemo ob ustrezni klinični sliki in pozitivni epidemiološki anamnezi zdraviti izkustveno, še pred prejemom izvidov mikrobioloških preiskav. V Aziji že dalj časa prevladuje *S. typhi*, odporna na več antibiotikov (angl. *multidrug resistant*, MDR), predvsem na amoksicilin, kloramfenikol in trimetoprim s sulfametoksazolom, ki so jih pred tem uporabljali za zdravljenje trebušnega tifusa. Za zdravljenje trebušnega tifusa se je nato pričel uporabljati ciprofloksacin, na katerega pa je *S. typhi* prav tako hitro postala odporna. Za izkustveno antibiotično zdravljenje trebušnega tifusa tako sedaj uporabljamo ceftriakson, tudi v primeru okužbe v Afriki, kjer se je v zadnjem desetletju prav tako razširila MDR *S. typhi* (7).

V letih 2016–2018 je v južnem in vzhodnem delu Pakistana potekal izbruh trebušnega tifusa, povzročenega s *S. typhi*, odporno tudi na cefalosporine tretje generacije (angl. *extensively drug-resistant*, XDR). Takrat izoliran sev *S. typhi* je bil občutljiv le še na karbapeneme in azitromicin (7, 8). Ameriški Center za obvladovanje in preprečevanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) je zato izdal priporočilo, da se bolnike s sumom na trebušni tifus, ki so se okužili v Pakistanu, izkustveno zdravi s karbapenemi, tj. imipenemom ali meropenemom, lažje potekajoče okužbe pa z azitromicinom peroralno (1). Iz več azijskih držav so že poročali tudi o sevih *S. typhi*, odpornih na azitromicin (7, 8). V raziskavi, ki so jo opravili

v Islamabadu v Pakistanu, so v obdobju 2012–2018, torej tudi v obdobju izbruha XDR *S. typhi* na vzhodu in jugu države, med 528 izolati *S. typhi* zaznali le dva primera XDR *S. typhi*. V slabi polovici primerov so ugotavljali MDR *S. typhi*, močno pa je v tem obdobju porasla odpornost na ciprofloksacin (62,7 %) in azitromicin (63,4 %). Avtorji raziskave so zato odsvetovali uporabo tako ciprofloksacina kot azitromicina za izkustveno zdravljenje trebušnega tifusa v Pakistanu (8). Pri izbiri izkustvenega antibiotičnega zdravljenja bi tako bilo treba upoštevati področne podatke o občutljivosti *S. typhi*, kar pa je v praksi težko izvedljivo, saj poročila o odpornosti večinoma izvirajo iz medicinskih centrov v večjih mestih, podatkov o odpornosti v podeželskih predelih s slabšimi možnostmi mikrobiološke diagnostike pa nimamo (9).

Pred okužbo s *S. typhi* se lahko zaščitimo s cepljenjem. V Sloveniji je na voljo polisaharidno cepivo proti *S. typhi*, ki vsebuje prečiščen kapsularni polisaharid, povezan z virulenco (angl. *virulence-associated*, Vi). Namenjeno je odraslim in otrokom, starim dve ali več let. Cepimo z enim odmerkom intramuskularno (10). Učinkovitost cepiva je ocenjena na okoli 69 % v prvem letu po cepljenju, nato pa pade na okoli 55 % v tretjem letu po cepljenju (11). Osebam, ki ostajajo v endemičnem območju ali se tja redno vračajo, se zato svetuje pozitivno cepljenje na tri leta (10, 12). Cepivo je varno, med stranskimi učinki so najpogosteje poročali o reakciji na mestu cepljenja (bolečina, rdečina, otekline) (11). V tujini je na voljo tudi peroralno živo oslABLJENO cepivo. Učinkovitost tega cepiva je podobna kot učinkovitost polisaharidnega cepiva, in sicer pade v dveh do treh letih po cepljenju na okoli 50 %. Tudi pri tem cepivu so potrebni pozitivni odmerki na tri leta (11, 12). Zaradi nepopolne zaščite kljub cepljenju moramo potnike ozaveščati o pravilih varnega uživanja hrane (prekuhana, toplotno pravilno obdelana hrana, olupljeno sadje) in vode (pre-vreta ali ustekleničena) (1, 10).

Da bi dosegli boljšo učinkovitost cepiva, so v Indiji proizvedli konjugirano polisaharidno cepivo, ki vsebuje kapsularni polisaharid Vi, vezan na tetanusni toksoid. Cepivo je mesec dni po cepljenju nudilo 87-% zaščito proti okužbi s *S. typhi*. Po dosedanjih raziskavah je zaščita tudi dolgotrajnejša, in sicer traja do pet let. Cepljenje poteka z enim intramuskularnim odmerkom cepiva, cepimo pa lahko že dojenčke od šestega meseca starosti dalje. Cepivo je za zdaj namenjeno prebivalcem endemičnih območij, kjer opisujejo visoko obolevnost s trebušnim tifusom že med otroki, stari do pet let. WHO zato priporoča vključitev konjugiranega polisaharidnega cepiva proti *S. typhi* v osnovni program cepljenja otrok v državah z visoko incidenco trebušnega tifusa (12).

PARATIFUS

Paratifus povzročča bakterija *Salmonella enterica* serovar *paratyphi* (*S. paratyphi*). Ločimo tri serotipe *S. paratyphi*, in sicer *S. paratyphi* A, B in C (12). Med njimi je najpogostejša povzročiteljica okužb *S. paratyphi* A. Porast okužb, povzročenih s *S. paratyphi* A, so od 90. let prejšnjega tisočletja dalje opazili v več azijskih državah (Kitajska, Tajska, Indija, Vietnam) (13). Nekatere raziskave so pokazale tudi porast okužb s *S. paratyphi* A med popotniki, predvsem med tistimi, ki v endemičnih državah obiskujejo svoje in prijatelje (14).

Za bakteriji *S. paratyphi* A in B je edini gostitelj človek, s *S. paratyphi* C pa se lahko okužijo tudi živali. Okužba se prenaša fekalno-oralno, največkrat z okuženo vodo ali hrano (13, 14). Okužba s *S. paratyphi* poteka podobno kot okužba s *S. typhi* in ju samo na podlagi klinične slike med seboj ne moremo razlikovati. V drugem tednu bolezni se tudi pri okužbi s *S. paratyphi* lahko pojavijo zapleti, in sicer predrtje črevesja ali krvavitev iz črevesja. Tveganje za razvoj zapletov je podobno kot pri okužbi s *S. typhi* ocenjeno na okoli 10 %. Okužba

s *S. paratyphi* je redko smrtna (13, 14). Prebivalci lahko izločajo bakterije z blatom tudi po zaključenem antibiotičnem zdravljenju in kliničnem izboljšanju stanja in tako predstavljajo vir novih okužb (13).

Diagnozo paratifusa postavimo z izolacijo bakterije v kužninah (kri in blato) (13, 14).

Tudi *S. paratyphi* postaja vse bolj odporna na antibiotike. Geni za odpornost se namreč lahko prenašajo s plazmidi. Ker ob pričetku zdravljenja okužbe s *S. paratyphi* ne moremo klinično razlikovati od okužbe s *S. typhi*, je antibiotik prve izbire ceftriakson (14). Lažje potekajoče okužbe lahko pričnemo zdraviti z azitromicinom peroralno, upoštevati pa moramo področne podatke o odpornosti. V raziskavi, ki so jo opravili v Islamabadu v Pakistanu, so med 65 izolati *S. paratyphi* ugotovili kar 73-% odpornost na azitromicin (8).

Cepiva proti *S. paratyphi* za zdaj nimamo. Živo oslajeno cepivo proti *S. typhi* naj bi nudilo tudi nekaj navzkrižne zaščite proti okužbi s *S. paratyphi* B, polisaharidno cepivo Vi, pa proti okužbi s *S. paratyphi* C, ki prav tako v svoji kapsuli vsebuje polisaharid Vi. Jasnih podatkov o zaščiti proti *S. paratyphi* A za zdaj nimamo (15). Pri preprečevanju okužbe je treba upoštevati pravila uživanja varne hrane in vode (13, 14).

ZAKLJUČEK

Tifus in paratifus ostajata pomembna vzroka obolevnosti in umrljivosti v deželah, kjer prebivalci nimajo urejenega dostopa do čiste pitne vode in urejene kanalizacije. Pravočasno antibiotično zdravljenje močno zmanjša tveganje za zaplete pri trebušnem tifusu in umrljivost. Predvsem v državah Južne Azije pa se že pojavljajo sevi, odporni na številne antibiotike, vključno s cefalosporini tretje generacije. Popotniki se pred okužbo lahko zaščitijo s cepljenjem, ki pa ne nudi popolne zaščite. V endemičnih krajih je tako treba upoštevati pravila varnega uživanja hrane in vode.

LITERATURA

1. CDC: Typhoid fever and paratyphoid fever [internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention [citirano 2023 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/typhoid-fever/index.html>
2. WHO: Typhoid [internet]. Geneva: World Health Organisation; c2023 [citirano 2023 Mar 3]. Dosegljivo na: https://www.who.int/health-topics/typhoid#tab=tab_1
3. Crump JA. Progress in typhoid fever epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2019; 68 (Suppl 1): S4–9.
4. Pegues DA, Miller SI. Salmonellosis. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. *Harrison's Infectious Diseases*. New York: The McGraw-Hill Companies; 2010. p. 521–6.
5. Cruz Espinoza LM, McCreedy E, Holm M, et al. Occurrence of typhoid fever complications and their relation to duration of illness preceding hospitalization: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 6): S435–48.
6. Manesh A, Meltzer E, Jin C, et al. Typhoid and paratyphoid fever: A clinical seminar. *J Travel Med*. 2021; 28 (3): taab012.
7. Marchello CS, Carr SD, Crump JA. A systematic review on antimicrobial resistance among *Salmonella* wide. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103 (6): 2518–27.
8. Umair M, Siddiqui SA. Antibiotic susceptibility patterns of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* in a tertiary care hospital in Islamabad. *Cureus*. 2020; 12 (9): e10228.
9. Pitzer VE, Meiring J, Martineau FP, et al. The invisible burden: Diagnosing and combatting typhoid fever in Asia and Africa. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 5): S395–401.
10. NIJZ: Cepiva proti posameznim boleznim – Tifus [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2018 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/cepiva-proti-posameznim-boleznim-tifus/>
11. Milligan R, Paul M, Richardson M, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5 (5): CD001261.
12. WHO: Typhoid vaccines: WHO position paper – March 18 2018 [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/whio-wer9313>.
13. Teh CSJ, Chua KH, Thong KL. Paratyphoid global analyses. *Int J Med Sci*. 2014; 11 (7): 732–41.
14. Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5 (10): 623–8.
15. Zuckerman JN, Hatz C, Kantele A. Review of current typhoid fever vaccines, cross-protection against paratyphoid fever, and the European guidelines. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16 (10): 1029–43.

Janina Tamše¹, Darja Vidmar Vovko²

Kolera

Cholera

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kolera, epidemiologija, preventiva, oralna cepiva

Kolero povzroča toksigena bakterija *Vibrio cholerae* iz seroloških skupin O1 ali O139. Bolezen se je v preteklosti hitro širila po svetu, v zadnjih dveh stoletjih pa je povzročila izbruh sedmih pandemij. Za kolero je značilna blaga do smrtonosna vodena driska. Temeljno zdravljenje je hitro in ustrezno nadomeščanje tekočin. Na endemičnih območjih je za zmanjšanje obolenja prebivalcev ključno izvajanje preprečevalnih ukrepov. Cilj Svetovne delovne skupine za nadzor kolere je do leta 2030 s cepljenjem, izboljšanjem pitne vode in ustrezno sanitacijo in higieno zmanjšati število smrti zaradi kolere za 90% in izkoreniniti področne prenose okužbe v vsaj 20 državah. Cepljenje je del programa obvladovanja kolere v endemičnih področjih pri področnih izbruhih ter v humanitarnih krizah, kjer je visoko tveganje za izbruh kolere. Cepljenje se svetuje tudi humanitarnim delavcem, ki odhajajo na področja naravnih nesreč in potnikom, ki potujejo na epidemična področja z omejenim dostopom do zdravstvene oskrbe. Ugotovljeno je bilo, da je cepivo učinkovito dve do tri leta.

ABSTRACT

KEY WORDS: cholera, epidemiology, prevention, oral vaccines

Cholera is caused by the toxigenic bacteria *Vibrio cholerae* of O1 or O139 serogroup. The disease has rapidly spread around the globe in the past, and has caused seven pandemics during the past two centuries. It is characterised by mild to fatal watery diarrhea. The cornerstone of management is prompt and adequate rehydration therapy. In endemic areas, the implementation of prevention is the key to reducing the incidence of the disease in the population. Global Task Force on Cholera Control's aim is to reduce cholera deaths by 90% and eliminate local transmission in at least 20 countries by 2030 through vaccination, improved drinking water, appropriate sanitation and hygiene. Vaccination is a part of a cholera control program in endemic areas during local cholera outbreaks and in humanitarian crises with high risk of cholera outbreaks. Vaccination is also recommended for humanitarian workers going to areas of natural disasters and for travelers to epidemic areas with limited access to medical care. Vaccine was found to be effective for two to three years.

¹ Janina Tamše, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

² Darja Vidmar Vovko, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; darja.vidmar@kclj.si

UVOD

Prvi zapisi o koleri segajo v 17. stoletje, danes pa je bolezen, ki prizadene najbolj ranljive dele prebivalstva (razširjena je predvsem na območjih, kjer je prisotna revščina) (4). Je najhujša oblika vodene driske, ki lahko že v 6–12 urah povzroči dehidracijo in smrt. S programi ozaveščanja glede pomembnosti nadomeščanja tekočine se je smrtnost v zadnjih letih močno zmanjšala, vendar kljub temu ostaja drugi najpomembnejši vzrok umrljivosti pri otrocih v manj razvitih državah (1). Vir okužbe je onesnažena voda ali hrana, povzročitelj pa toksigena bakterija *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*), in sicer iz serološke skupine O1 in redko O139 (2). Človek je edini gostitelj, bolezen pa se prenaša fekalno-oralno. Preprečevanje širjenja bolezni je ključen način zmanjšanja števila obolelih.

MIKROBIOLOGIJA

Epidemično kolero povzroča bakterija *V. cholerae*, ki je po Gramu negativna, paličasta bakterija z enim bičkom. Ima flage-larni antigen H in somatski antigen O (1). Obstaja več kot 200 seroloških skupin *V. cholerae* (13). Skupini O1 in O139, ki vsebujeta virulentne dejavnike, kot je kole-
ra toksin, povzročata črevesne okužbe ter sta tudi odgovorni za pojav epidemij. *V. cholerae* serološka skupina O1 ima dva biotipa, in sicer klasičnega ter *El Tor* (ločujemo ju glede na številne mikrobiološke in biokemične razlike). Serološko skupino O1 razdelimo tudi na dva glavna serotipa, tj. *Inaba* in *Ogawa* (glede na prisotnost 2-O-metil skupine na končnem sladkorju) (6, 17). Večina oseb, okuženih z *V. cholerae* biotipa *El Tor*, ima blage simptome ali pa jih sploh ne razvije. V zadnjih letih je okužba s klasičnim biotipom *V. cholerae* O1 postala redkost. Okužba je omejena predvsem na Bangladeš in Indijo, biotip *El Tor* pa je povzročitelj trenutne sedme pandemije (6). Od leta 1992 je poznana serološka skupina O139, ki je povzročila večji izbruh bole-

zni v Aziji, dandanes pa je redkokdaj dokazana kot povzročiteljica bolezni (13).

EPIDEMIOLOGIJA

Kolera izvira iz delte reke Ganges v Indiji, leta 1817 pa se je začela širiti po vsem svetu (3). Leta 1854 je v Londonu angleški zdravnik John Snow povezal kolero in vodno zajetje kot izvor okužb. S tem je postavil temelje sodobne epidemiologije nalezljivih bolezni. Sedma pandemija, ki še vedno traja, se je pričela leta 1961 z biotipom *El Tor* v Indoneziji, nato se je v 60. letih razširila po skoraj celotni Aziji, v 70. letih po državah bivše Sovjetske zveze, Bližnjega vzhoda in Južne Evrope, v 90. letih po Latinski Ameriki in v letu 2010 še na Haiti in Dominikansko republiko (1, 13). Prenos kolere je največkrat tesno povezan z onesnaženo vodo. Visoko ogrožena področja so običajno revne četrti in naselja za razseljene prebivalce, kjer je omejen dostop do čiste pitne vode (3).

Leta 2021 je 23 držav poročalo o izbruhu kolere, večinoma iz Afrike in vzhodnega Sredozemlja, v letu 2022 pa so bili izbruhi beleženi v 30 državah. V večini držav, ki so imele izbruh kolere, so bile prisotne tudi naravne katastrofe. Mozambik in Malavi je prizadel ciklon, v Pakistanu in Nigeriji so bile poplave, države na Somalskem polotoku pa so imele izredno sušo (10).

Malavi (marec 2022)

Ministrstvo za zdravje je v marcu 2022 razglasilo izbruh kolere, ko so potrdili prvi primer. Razmere se do začetka leta 2023 niso umirile. Od začetka izbruha se je okužilo več kot 22.700 prebivalcev (14).

Haiti (september 2022)

Po več kot treh letih brez potrjenega primera so konec septembra 2022 ponovno poročali o bolnikih z akutno vodeno drisko na območju glavnega mesta. Do januarja 2023 je bilo prijavljenih več kot 20.000 sumov na kolero po celotnem Haitiju, od katerih je 79 % potrebovalo bolnišnično

oskrbo. Haiti se trenutno sooča z naraščajočim nasiljem zločinskih skupin, razseljevanjem prebivalstva in slabimi družbenimi razmerami, še posebej v glavnem mestu (15).

Libanon (oktober 2022)

V oktobru leta 2022 je bil v Libanonu potrjen prvi primer kolere. Od takrat se je pojavilo več kot 1.400 primerov suma na bolezen. Laboratorijsko je bilo potrjenih 381 primerov okužbe in 17 primerov smrti. Izbruh se še vedno širi po celotnem Libanonu, razširil pa se je iz sosednje države Sirije, kjer so kolero zaznali sredi septembra 2022 (20).

Kaj pa Evropa?

V Evropi je povečano tveganje za izbruh prisotno predvsem v Turčiji, ki jo je skupaj s Sirijo 6. 2. 2023 prizadel uničujoč potres (10). Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) in Sklad Združenih narodov za otroke (United Nations Children's Fund, UNICEF) sta v sodelovanju s Sirsko skupino za cepljenje (Syria Immunization group) začela izvajati cepljenja proti kolero na potresno prizadetih območjih severozahodne Sirije. Ob tem je bilo uporabljenih 1,7 milijona odmerkov cepiva za zaščito Sirijcev, starejših od enega leta (16). Cepljenje je izvajalo 1.400 skupin zdravstvenih delavcev in prostovoljcev na domovih prebivalcev. Skupine so dosegle tudi begunce, ki živijo v naseljih za razseljene prebivalce, na trgih in v šolah (16).

Prav tako je večje tveganje za izbruh kolere prisotno v Ukrajini, kjer že več kot leto dni poteka rusko-ukrajinska vojna in so sanitarne ter zdravstvene razmere slabe (10).

PATOFIZIOLOGIJA

V. cholerae se prenaša fekalno-oralno. Z zaužitjem bakterije pride do kolonizacije tankega črevesa. Njen biček ji omogoča, da plava skozi sluznico in pride do črevesne stene. V tem delu proizvaja toksin, ki poveča izločanje klorida, bikarbonata, natrija in kalija (13). Izločanje elektrolitov povzroči

izločanje vode iz črevesnih celic v svetlino črevesa in s tem povzroči drisko. Izguba tekočine običajno poteka v dvanajstniku in tankem črevesu. Za okužbo je potreben visok infektivni odmerek, in sicer 10^8 bakterij (13). S povečano verjetnostjo okužbe je povezana zmanjšana kislost želodčne sluznice, predvsem zato, ker je *V. cholerae* občutljiva na nizek pH. Pri osebah, ki imajo zmanjšano izločanje želodčne kisline (aklorhidrijo), je za pojav okužbe potrebna manjša količina bakterij. Prav tako so za okužbo bolj dovzetne osebe s krvno skupino 0 (mehanizem delovanja ni jasen) in osebe, ki uporabljajo zaviralce protonske črpalke ali antihistaminike (11).

KLINIČNA SLIKA

Po kratki inkubacijski dobi, ki traja od 24 do 48 ur, se pojavijo prvi simptomi okužbe s kolero (sicer je v večini primerov potek asimptomatski). Približno ena od desetih oseb lahko razvije hujše simptome z bruhanjem, vodeno drisko in krčji, ki lahko vodi do življenjsko ogrožajočega stanja (*cholera gravis*) (5,9). Potek bolezni je pri posamezniku odvisen predvsem od virulentnosti povzročitelja in stanja želodčne kislosti gostitelja (8). Ob hitri izgubi telesnih tekočin lahko simptomi vodijo v dehidracijo in šok. Smrt se lahko pojavi po le nekaj urah. Pomembno je, da zdravstveni delavci med pregledom bolnika z vodeno drisko prepoznajo opozorilne znake dehidracije, kot so povišan srčni utrip, spremenjen turgor kože, izsušene sluznice in znižan krvni tlak (6). *V. cholerae* se s človeškim blatom v povprečju izloča še od enega do deset dni po okužbi (tudi pri povsem asimptomatskih osebah) (8).

Zapleti okužbe s kolero so v večini povezani z znižanim krvnim tlakom in posledično zmanjšano prekrvavitvijo, kar privede do akutne ledvične okvare in predvsem pri starejših do možganske kapi. Možna je tudi aspiracijska pljučnica kot posledica bruhanja (17).

DIAGNOZA

Kolero najpogosteje prepoznamo na podlagi klinične slike pri bolnikih s hudo akutno vodeno drisko. Zlati standard laboratorijske potrditve okužbe je koprokultura, vendar lahko postavitve diagnoze traja tudi do dva dni (6, 13). Na področjih, kjer je uporaba mikrobioloških laboratorijev omejena, se lahko uporabljajo hitri testi za dokazovanje okužbe (13). Takšni testi lahko pomagajo pri hitri prepoznavi novih izbruhov. Občutljivost in specifičnost testov sta slabi, zato je priporočeno, da se za potrditev okužbe opravi še koprokultra ali molekularni test (6). Prav tako se lahko uporabi neposredno mikroskopiranje v temnem polju (13).

Po smernicah Svetovne delovne skupine za nadzor kolere (Global Task Force on Cholera Control, GTFCC) obstajajo opozorilni znaki za izbruh kolere, in sicer (4):

- dve ali več oseb, starih več kot dve leti, z akutno vodeno drisko in hudo dehidracijo ali potrjena smrt zaradi akutne driske vsaj dveh oseb z enakega območja v razmaku največ enega tedna,
- smrt osebe, stare pet ali več let, zaradi akutne vodene driske in
- primer potrjene kolere s hitrim anti-genskim testom na področju, kjer še ni bilo potrjenega primera.

Zdravstvene ustanove in skupnosti morajo, če se pojavi katerikoli izmed naštetih opozorilnih znakov, nemudoma obvestiti tamkajšnje zdravstvene oblasti, ki morajo nato raziskati izvor izbruha in ga poskušati obvladati (8).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje kolere je enostavno. Večinoma je za zdravljenje potrebno zaužiti večje količine oralne rehidracijske tekočine (3). Zmerno dehidrirana odrasla oseba za zadostno nadomeščanje tekočin potrebuje do šest litrov rehidracijske raztopine v prvem dnevu. Zdravljenje z infuzijami tekočin je potrebno pri hudi dehidraciji. Pomemben je hiter

dostop do ustreznega zdravljenja, saj je s tem smrtnost nižja od enega odstotka.

Hudo dehidrirane bolnike zdravimo tudi z antibiotiki in s tem skrajšamo naravni potek bolezni (3). Izkazalo se je, da en odmerek doksiciklina (300 mg) ali tetraciklina (500 mg) vsakih šest ur tekom treh dni krajša trajanje bolezni (11). Kljub temu množična uporaba antibiotičnega zdravljenja ni priporočljiva, saj ni dokazov, da bi zmanjšala širjenje bolezni, prav tako pa se bojimo razvoja odpornosti bakterij na antibiotike. Druga možnost je zdravljenje z makrolidi ali fluorokinoloni (11). Samo pri otrocih je smiselna še uporaba cinka, saj skrajša potek bolezni. Prav tako se vzpodbuja dojenje (3). Bolniki, ki jim je nudena hitra in ustrezna zdravniška oskrba, v nekaj dneh ozdravijo in nimajo dolgoročnih posledic. Po ozdravitvi niso več prenašalci bakterije, vendar lahko ponovno zbolijo ob izpostavljenosti (6).

PREPREČEVANJE

V endemičnih področjih je treba prebivalstvo poučiti o osebni higieni, prekuhavanju vode in izboljšanju sanitarnih razmer. S skupnim imenom so te preprečevalne ukrepe poimenovali WASH (angl. *water, sanitary, hygiene*). Preprečevanje kolere temelji na izboljšanju ukrepov javnega zdravja, kot sta pravilno odvajanje odplak in zagotavljanje čiste pitne vode. Velik del onesnažene vode se namreč uporabi za pranje sadja in zelenjave, ter tudi za gojenje pridelkov, kar ustvari neprekinjen krog širjenja bolezni. Osebe, ki rokujejo s hrano, morajo biti podučene o osebni higieni in pravilnem umivanju rok (12).

Zajezitev kolere: načrtovanje poti do leta 2030

Svetovni načrt GTFCC za zajezitev kolere do leta 2030 je odvisen od močnih zavez držav, sodelavcev in donatorjev, da se skupaj vključijo v boj proti kolери. Svetovni načrt temelji na treh točkah (4):

- Zgodnje odkrivanje in hiter odziv za zaježitev izbruhov v zgodnji fazi. Prvi korak pri obvladovanju je podpora državam in krepitev njihovih zmogljivosti za pripravljenost, zgodnje odkrivanje, laboratorijsko potrjevanje in učinkovit odziv na izbruhe.
- Večpodročni pristop za preprečevanje kolere na žariščih v endemičnih državah.
- Učinkovito sodelovanje tehnične podpore, zdravstvenih delavcev in ostalih sodelavcev na krajevni in svetovni ravni.

ORALNA CEPIVA

V Evropi sta s strani Evropske agencije za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA) odobreni dve peroralni cepivi proti kolери.

Dukoral® (Valneva Sweden AB®, Stockholm, Švedska) je peroralno inaktivirano cepivo. Cepivo vsebuje inaktivirane celice *V. cholerae* O1 in rekombinantno podenoto kolera toksina B. Prejmejo ga lahko vsi, ki so starejši od dveh let. Med prvim in drugim odmerkom mora preteči najmanj en teden, vendar ne več kot šest tednov. Pri otrocih med drugim in petim letom starosti je potreben še tretji odmerek cepiva. Zaščitna učinkovitost cepiva v temeljni raziskavi v Bangladešu je bila 85-% v prvih šestih mesecih sledenja (21). Učinkovitost cepiva so preverjali tudi po množičnem cepljenju v Zanzibarju, kjer je bila učinkovitost po dveh odmerkih cepiva po 15 mesecih 79-%. Poleg neposredne zaščite so ugotavljali tudi vpliv na zmanjšanje pojavnosti bolezni med necepljenimi (18).

Vaxchora® (Emergent Netherlands B.V.®, Amsterdam, Noord-Holland, Nizozemska) je živo peroralno cepivo proti kolери in je odobreno za uporabo pri odraslih in otrocih, starejših od dveh let. Cepivo vsebuje serološko skupino O1 oslABLJENE bakterije *V. cholerae*. Cepivo se jemlje peroralno kot enkratni odmerek vsaj deset dni pred morebitno izpostavljenostjo bakterijam (12). Učinkovitost cepiva so spremljali na 197

zdravih prostovoljcih, ki so zaužili patogene bakterije *V. cholerae*, in sicer po desetih dneh in po treh mesecih po cepljenju. Zmerne do hude driske so se pojavile pri približno 5,7 % tistih, ki so bili izpostavljeni bakterijam kolere deset dni po cepljenju (19). Od prostovoljcev, ki so bili izpostavljeni bakterijam tri mesece po cepljenju, pa jih je zbolelo 12,1 %. Zmerne do hude driske so se pojavile pri 59,1 % odraslih, ki so prejeli placebo (19).

Shanchol® (Sanofi Healthcare India Private Limited, Mumbaj, Maharaštra, Indija) in Euvichol-Plus® (EuBiologics® Co., Ltd., Seul, Južna Koreja) sta po sestavi enaki Dukoralu, vendar ju izdelujejo drugi proizvajalci. Prejmejo ju lahko vsi posamezniki nad enim letom starosti. Med prvim in drugim odmerkom morata preteči najmanj dva tedna (3). Cepivi nista odobreni s strani EMA.

POPOTNIKI IN HUMANITARNI DELAVCI

Pri popotnikih in humanitarnih delavcih, ki potujejo na območja, kjer je prisotna kolera, sta pomembni ustrezna higiena rok in pitje neoporečne vode. Popotnike je treba podučiti, da se naj izogibajo slabo kuhani morski hrani in surovemu sadju ter zelenjavi. Tveganje za popotnike iz evropskih držav je nizko (6). Nekoliko višje je za osebe, ki obiščejo prijatelje ali sorodnike na endemičnih območjih, za zdravstvene in humanitarne delavce, ki so v stiku z bolniki s kolero ali z onesnaženo hrano oz. vodo. Tveganje je posebej visoko za osebe, ki se zadržujejo na območjih, kjer je omejen dostop do zdravstvene oskrbe. Po priporočilih Centra za preprečevanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) preprečevanje kolere z antibiotiki ni predvideno za zdravstvene delavce (6).

Priporočila za slovenske državljane

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) vsem potnikom, ki nameravajo potovati

na prizadeta območja, svetuje obisk potniške ambulante, kjer bodo prejeli informacije o trenutnih epidemioloških razmerah. V Sloveniji je na voljo cepivo, vendar se ga uporablja izredno redko (7).

Slovensko društvo za boj proti nalezljivim boleznim je pripravilo priporočila za cepljenje proti kolери. Cepljenje svetujejo humanitarnim delavcem, ki odhajajo na področja, kjer so neurejene higienske razmere, in popotnikom, ki odhajajo na epidemična območja z omejenim dostopom do zdravstvene oskrbe (2).

ZAKLJUČEK

Ukrepi za preprečevanje širjenja in obolevnosti zaradi kolere so večplastni. Velik napredek je bil dosežen z množičnim razdeljevanjem peroralnih cepiv proti koleri na prizadetih območjih. Cepivo je varno, poceni in učinkovito ter nudi tudi daljšo zaščito. Je tudi pomembna vez med hitrim ukrepanjem za zajezitev izbruha in dolgoročnimi spremembami, kot so izboljšanje pitne vode, ustrezna sanitacija in higiena.

LITERATURA

1. Kotar T, Turel G, Radšel A, et al. Izbrana poglavja iz tropske medicine. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 486–504.
2. Kolerla [internet]. Ptuj: Slovensko društvo za boj proti nalezljivim boleznim; c2011–2016 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <http://www.drustvo-bpnb.si/index.php/nalezljive-bolezni/112-kolerla>
3. Cholera [internet]. Ženeva: World Health Organization; c2022 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
4. Ending cholera: A global roadmap to 2030 [internet]. Ženeva: Global Task Force on Cholera Control; c2022 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.gtfcc.org/wp-content/uploads/2020/09/ending-cholera-a-global-roadmap-to-2030.pdf>
5. Waldor MK, Ryan ET. Cholera and other vibrioses. In: Harrison's principles of Internal Medicine. 19th ed. Vol. 2. New York: Mc-Graw Hill education; 2015. p. 1061–6.
6. Cholera - *Vibrio cholerae* infection: General information [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2022 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/cholera/general/index.html>
7. Kolerla - Afrika [internet]. Ljubljana: Nacionalni Inštitut za javno zdravje RS; c2017 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/kolerla-afrika/>
8. López-Vélez R, Presotto D. Cholera in travellers: Improving vaccination guidance in Europe. J Travel Med. 2021; 28 (1): taaa209.
9. Cholera outbreak response: Field manual [internet]. Ženeva: Global Task Force on Cholera Control; c2019 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.gtfcc.org/wp-content/uploads/2020/05/gtfcc-cholera-outbreak-response-field-manual.pdf>
10. Cholera - Global situation [internet]. Ženeva: World Health Organization; c2022 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON426>
11. Fanous M, King KC. Cholera. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2022 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470232/>
12. Vaxchora (živo peroralno cepivo proti koleri) [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c2021 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxchora-epar-medicine-overview_sl.pdf
13. Clemens JD, Nair GB, Ahmed T, et al. Cholera. Lancet. 2017; 390 (10101): 1539–1549.
14. Cholera - Malawi [internet]. Ženeva: World Health Organization; c2022 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON372>
15. Vega Ocasio D, Juin S, Berendes D, et al. Cholera outbreak - Haiti, September 2022–January 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023; 72 (2): 21–5.
16. WHO and UNICEF launch cholera vaccination campaign in northwest Syria amidst earthquake response [internet]. Kairo: World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean; c2023 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.emro.who.int/media/news/who-and-unicef-launch-cholera-vaccination-campaign-in-northwest-syria-amidst-earthquake-response.html>
17. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ, Mandell, *Vibrio cholerae*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Vol 2. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2636–44.
18. Khatib AM, Ali M, von Seidlein L, et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine in Zanzibar: Findings from a mass vaccination campaign and observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2012; 12 (11): 837–44.
19. Cabrera A, Lepage JE, Sullivan KM, et al. Vaxchora: A single-dose oral cholera vaccine. Ann Pharmacother. 2017; 51 (7): 584–9.
20. Lebanon: Cholera outbreak - Oct 2022 [internet]. New York: United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs; c2022 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://reliefweb.int/disaster/ep-2022-000334-lbn>
21. Annex I: Summary of product characteristics [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c2009 [citirano 2023 Mar 31]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dukoral-epar-product-information_en.pdf

Mojca Matičič¹, Barbara Kokošar Ulčar²

Spolno prenosljive okužbe pri popotnikih

Sexually Transmitted Infections in Travelers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spolno prenosljive okužbe, potovanje, spolno vedenje, odkrivanje, zdravljenje, preprečevanje

Popotniki s tveganim spolnim vedenjem so na potovanju izpostavljeni spolno prenosljivim okužbam, ki predstavljajo poseben zdravstveni problem. Pojavnost in obolevnost s spolno prenosljivimi okužbami se zemljepisno razlikujeta, nekatere med njimi so endemično omejene le na določena področja. Spolno prenosljivim okužbam so še posebej izpostavljene določene skupine z bolj tveganim spolnim vedenjem. Predstavljene so značilnosti spolnega vedenja na potovanju, pregled spolno prenosljivih okužb in njihovih posebnosti v zadnjih letih ter sodobna priporočila za preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje spolno prenosljivih okužb pri popotnikih. Izpostavljene so novosti glede globalizacije pojavljanja spolno prenosljivih okužb in mikrobov, odpornih na priporočene antibiotike, ter potencialno nova spolno prenosljiva okužba, bolezen MPOX.

ABSTRACT

KEY WORDS: sexually transmitted infections, travel, sexual behaviour, diagnosis, treatment, prevention

Travelers with risky sexual behaviour are exposed to sexually transmitted infections, which represent a complex healthcare problem. This applies especially to the tropics due to the high incidence and prevalence of sexually transmitted infections, as well as their endemic constraints to certain geographic areas. The incidence and prevalence of those infections vary geographically, however, some of them are limited to endemic areas. The review focuses on sexual behaviour in travelers, sexually transmitted microbes and their updated particularities, and the updated traveler-oriented recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of sexually transmitted infections. The globalisation of sexually transmitted infections and microbes that are resistant to recommended antibiotics are presented, and additional focus is placed on a new potentially sexually transmitted infection, MPOX disease.

¹ Prof. dr. Mojca Matičič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Dr. Barbara Kokošar Ulčar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Potovanja že od nekdaj predstavljajo enega najpomembnejših dejavnikov tveganja za razširjanje spolno prenosljivih okužb (SPO) (1, 2). Povezava med SPO in potovanji ni pomembna le za posameznega popotnika, temveč tudi z vidika javnega zdravja. Potovanja namreč močno olajšajo in pospešijo mednarodno razširjanje SPO, zaradi množice popotnikov, ki so izpostavljeni tveganju za okužbo v ciljni državi potovanja, pa lahko povsem spremenijo tudi breme SPO v matični državi. Zato je že pred potovanjem izrednega pomena ustrezen posvet in upoštevanje usmerjenih preventivnih ukrepov, kot so imunoprofilaksa, kemo-profilaksa in svetovanje glede spolnega vedenja (3). Do leta 2020 smo beležili izreden porast mobilnosti prebivalstva, tako znotraj državnih meja kot tudi zunaj njih. Mednarodna turistična potovanja so z 278 milijonov leta 1980 narasla na milijardo 133 milijonov v letu 2014 (4). S prihodom pandemije COVID-19 pa se je število potovanj dramatično zmanjšalo: v času najostrejšega omejevanja gibanja so leta 2020 zabeležili skoraj 80-% upad mednarodnih prihodov potnikov (s skoraj 1,5 milijarde leta 2019 na 320 milijonov konec leta 2020), vendar se je s sproščanjem pandemičnih ukrepov in umirjanjem pandemije stanje že sredi leta 2021 začelo izboljševati (5). Večino mednarodnih popotnikov predstavljamo Evropejci, saj jih je leta 2008 55,2% (509 milijonov) prestopilo meje svoje države (6). Evropa ostaja najzanimivejša destinacija tudi za svetovne popotnike, saj jo je leta 2011 obiskala več kot polovica (51%; 504 milijone) popotnikov. Veliko popotnikov pa se odloča tudi za potovanja v manj razvita, subtropska in tropska področja, kjer je pojavnost SPO največja, poleg tega pa tam prevladujejo za ta področja endemične SPO, ki jih v razvitem svetu običajno ne srečujemo.

Neodvisno od namena potovanja so popotniki dokazano izpostavljeni večji

nevarnosti za SPO, kar potrjujejo rezultati številnih raziskav (7). Potovanje namreč odstrani številne družbene tabuje, ki posamezniku v domačem okolju omejuje spolno vedenje (8, 9). SPO so v tropih poleg malarije, črevesnih parazitov, driske in amebe eden od petih najpogostejših razlogov, zaradi katerih domačini obišejo zdravnika. Raziskava iz leta 2008 je pokazala, da je glede na klinične sindrome, zaradi katerih so popotniki iskali zdravniško pomoč v mreži EuroTravNet na vseh koncih sveta, v povprečju 3% vseh sindromov pripadalo SPO, od tega največ pri popotnikih v dežele Jugovzhodne Azije (4%) in Evrope (5%) (10–12).

V zadnjih desetih letih na področju SPO, povezanih s potovanji, beležimo nekaj pomembnih novosti glede popotnikov z večjim tveganjem za okužbo, odpornosti povzročiteljev na priporočeno antibiotično zdravljenje in glede incidence njihovega pojavljanja ter novih bolezni (13). Poleg tega je na obvladovanje SPO negativno vplivala pandemija COVID-19 tako zaradi omejenih možnosti diagnostike in zdravljenja kot tudi neizvajanja pred- in poizpostavitvene imunizacije (14, 15).

POTOVANJE IN SPOLNO VEDENJE

Glede na tvegano spolno vedenje na potovanju popotnike obeh spolov lahko delimo v štiri skupine: nepripravljene (spolni odnos jih preseneti), fanatični (za izpolnitev pričakovanj glede počitnic morajo imeti nena-dejan spolni odnos), neprizadeti (spolni odnos v tujini se jim zdi enak tistemu doma) in lahko dojemljivi (spolni odnos v tujini je zanje drugačen od tistega doma in se nanj pripravijo) (2). V tujini so SPO izpostavljeni tako t. i. ekspatriati (ljudje, ki so daljše časovno obdobje na začasnem delu v tujini, popotniki, ki se vračajo v domovino na obisk k družini ali sorodnikom, pomorščaki in vojaško osebje) kot turisti (16). Predvsem slednji so v zadnjih letih predmet številnih raziskav (8). Turist je opredeljen

kot oseba, ki v obdobju manj kot enega leta potuje izven svojega domačega okolja, bodisi poslovno, zasebno ali zaradi drugih razlogov (2). Pogostnost naključnih spolnih odnosov na potovanju se pri njih giblje med 5 in 51 %, vendar so podatki zaradi različno zastavljenih raziskav in pridobljenih podatkov najverjetneje močno podcenjeni (7–9, 17). Kar 34 % mladih Avstralcev je poročalo, da odhaja na Tajsko zaradi novih spolnih avantur, 47,5 % neporočenih Britancev pa je med 14-dnevnimi počitnicami v Španiji poročalo o naključnih spolnih odnosih kar dvanajstkrat pogosteje od povprečne pogostnosti naključnih spolnih odnosov v 14-dnevnem obdobju doma v Veliki Britaniji (18, 19). V določenih državah ugotavljajo, da je do 50 % mladih odraslih imelo vsaj enega spolnega partnerja v času počitnic v tujini. V drugi raziskavi je imela na počitnicah v tujini kar tretjina študentov medicine naključne spolne odnose, v povprečju s tremi novimi partnerji (2).

V nasprotju s starejšimi raziskavami, ki so nakazovale, da imajo na potovanju moški naključne spolne odnose veliko pogosteje od žensk, raziskave v novem tisočletju ne ugotavljajo več razlik med spoloma (20, 21). Mlajše ženske si na potovanju po navadi izberejo spolnega partnerja iste narodnosti, ki prebiva v obiskani državi, ali pa kar sopotnike s potovanja, medtem ko imajo starejše ženske in moški vseh starosti praviloma naključne spolne odnose z lokalnimi partnerji in partnerkami. Moški na potovanju pogosto iščejo spolne odnose s prostitutkami, ženske pa so največkrat v romantični zvezi in celo doprinejajo k izseljevanju lokalnih partnerjev (16). Mediana števila spolnih partnerk moških na potovanju je bila tri, mediana števila partnerjev žensk pa dva.

Na naključni spolni odnos na potovanju vplivajo naslednji dejavniki: starost, moški spol, potovanje brez spremstva, potovanje v istospolni skupini, anamneza naključnih spolnih odnosov ali promiskuitetnosti

v domačem okolju, ponavljajoči se obiski istega geografskega področja, predhodno prebolele SPO in višji socialno-ekonomski položaj (20, 21). Nevarnostni dejavniki so tudi prekomerno uživanje alkohola, nedovoljenih drog in drugih spodbujevalnih učinkovin (kemseks) pri obeh spolih. Brez dodatnih spodbujevalcev pa je že potovanje samo po sebi dovolj stimulatивно in spodbuja naključne spolne odnose pri velikem številu popotnikov, kar opisujejo kot sindrom sonca, stimulansov in spolnosti oz. situacijsko dezinhibicijo (22–24).

Metaanaliza 16 raziskav iz devetih držav je pokazala, da je poznavanje problematike SPO in tveganega spolnega vedenja med turisti relativno dobro (24, 25). Žal pa kar 11–75 % potnikov nima zaščitene naključnih spolnih odnosov, kar se najpogosteje zgodi med daljšim službenim bivanjem v tujini ali med mladimi odraslimi na turističnem potovanju. Zanimivo je, da ima v Avstraliji kar 40 % popotnikov z nahrbtnikom naključne spolne odnose in da četrtnina teh nikoli ne uporablja kondoma (26). Popotnice iz Velike Britanije na potovanju uporabljajo kondom, ko gre za lokalnega partnerja, precej redkeje pa se zanj odločijo pri naključnem partnerju iz lastne države (23). Tudi nizozemske popotnice uporabljajo kondom pri 64 % naključnih odnosov z lokalnimi partnerji in le pri 48 % s partnerji iz lastne države. Med potovanjem švedskih državljanov je glavni razlog za opustitev uporabe kondoma uživanje alkohola in sproščeno družbeno okolje. Najnovejša raziskava o spolnem vedenju prebivalcev zahodnih držav, ki potujejo na Tajsko zaradi spolnega turizma, pa je razkrila, da je potrjevanje moškosti glavni razlog za opustitev zaščitene spolne odnose s tajskimi prostitutkami (27–29).

V novem tisočletju so SPO na potovanju še posebej izpostavljeni moški, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM). Nezaščiten tovrstni način spolnega vedenja lahko že sam po sebi predstavlja večje tveganje za

določene SPO. V Evropi določena velemesta predstavljajo znane cilje potovanja za priložnostne spolne odnose MSM, s tem pa tudi žarišča določenih SPO, ki jih okuženi prinašajo v domovino in s tem pripomorejo k širjenju po Evropi (30).

MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB

Poznamo vsaj 37 mikrobov, ki se, nekateri praviloma, drugi pa lahko, prenašajo s tveganim spolnim odnosom in povzročajo najmanj 25 različnih kliničnih sindromov. Vključujejo bakterije, viruse, glive, praživali in ektoparazite (tabela 1). Zaradi prakti-

čnosti jih delimo na t. i. klasične (sifilis, gonoreja, klamidijski limfogranulom, mehki čankar, donovanoza) in moderne (negonokokni uretritis/cervicitis, genitalni herpes, genitalne bradavice) SPO (10). Medtem ko je pojavnost prvih zelo visoka predvsem v tropskih predelih, so druge pogoste tako v razvitem kot v nerazvitem svetu.

Odkritja v zadnjem desetletju potrjujejo, da se spolno prenašajo tudi nekatere druge, eksotične okužbe. Leta 2016 je ameriški Center za nadzor bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) objavil možnost spolnega prenosa virusa Zika (31). Posamezni primeri virusne bolezni

Tabela 1. Razvrstitev spolno prenosljivih okužb po povzročiteljih (10). HSV-1/2 – virus herpesa simpleksa tipov 1 in 2 (angl. *herpes simplex virus types 1 and 2*), EBV – Epstein-Barrov virus, CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*), HAV – virus hepatitisa A (angl. *hepatitis A virus*), HBV – virus hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus*), HCV – virus hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*), HDV – virus hepatitisa D (angl. *hepatitis D virus*), HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*), HPV – humani papilomavirus.

Povzročitelj		Spolno prenosljiva bolezen
Virusi	HSV-1/2, HPV, HAV ^a , HBV, HCV, HDV, HIV-1/2, HTLV-1, CMV, EBV, virus <i>molluscum contagiosum</i>	genitalni herpes, genitalne bradavice, hepatitis A, B, C, D, HIV/aids, T-limfoblastna levkemija, sindrom infekcijske mononukleoze, infekcijska mononukleoza, <i>molluscum contagiosum</i>
Bakterije	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , sevi D–K, <i>Chlamydia trachomatis</i> sevi L1–L3, <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Shigella</i> spp. ^a	sifilis, gonoreja, negonokokni uretritis/cervicitis, klamidijski limfogranulom, negonokokni uretritis/cervicitis, negonokokni uretritis/cervicitis, negonokokni uretritis/cervicitis, mehki čankar, ingvinalni granulom, bakterijska vaginoza, šigelozna
Glive	<i>Candida</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i>	kandida vaginoza, histoplazmoza
Praživali	<i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> ^a , <i>Giardia duodenalis</i> ^a	trihomonozna, ameboza, giardiazna
Ektoparaziti	<i>Phthirus pubis</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i>	sramna ušivost, garje

^a okužba pri analnih spolnih odnosih

ebola pa nakazujejo na vztrajanje virusa ebola v spolnih izločkih in možnost spolnega prenosa (32). Leta 2022 so zunaj endemičnih predelov Afrike beležili izbruh opičjim kozam podobne bolezni, bolezn MPOX, ki je v razvitem svetu večinoma prizadela skupnost MSM in bo najverjetneje uvrščena med nove SPO (33).

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB V SVETU

Glede na oceno Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) v letu 2001 se SPO pojavljajo v pandemični obliki. Spadajo med najpogosteje zaznane okužbe v svetu, saj je leta 1990 v starosti 15–49 let za t. i. ozdravljivimi SPO (sifilis, gonoreja, klamidijska okužba in trihomonoz) zbolelo več kot 250 milijonov ljudi, leta 2005 pa je letna incidenca narasla na 448 milijonov (34, 35). Danes ocenjujemo, da se na svetu vsak dan s SPO okuži vsaj milijon ljudi. Najnovejše poročilo SZO iz leta 2021 navaja, da vsako leto beležimo 128 milijonov klamidijskih okužb, 82 milijonov gonoreje, 156 milijonov primerov trihomonoz in 7 milijonov sifilisa; več kot ena od sedmih žensk ima okužbo s humanim papilomavirusom (HPV) in več kot 500 milijonov ljudi ima genitalni herpes (36). Če je imela s koncem tisočletja vodilno vlogo med bakterijskimi SPO okužba s *Chlamydia trachomatis*, WHO danes povsem enakovredno vlogo pripisuje okužbi z *Neisseria (N.) gonorrhoeae*. Od 53.000 primerov gonoreje leta 2013 v državah Evropske unije jih je bilo kar 75 % pri moških, 39 % med MSM, delež slednjih pa se z leti le še povečuje (36, 37). Med MSM je bila leta 2020 prevalenca sifilisa 7,5 %, med splošno heteroseksualno populacijo pa 0,56 % (36).

Poseben problem SPO predstavljajo v tropskih deželah, saj imajo tam visoko pojavnost in obolevnost (2). Nekatere med njimi so tam endemične, diagnostične in

terapevtske možnosti njihovega obvladovanja pa so večinoma omejene. V številnih nerazvitih deželah je pomemben tudi vpliv svojevrstne epidemije okužbe s HIV, saj ima v podsaharski Afriki epidemične razsežnosti, zelo razširjena pa je tudi v turistično močno obleganih deželah Jugovzhodne Azije. Prekuženost prebivalcev z virusom hepatitisa B (angl. *hepatitis B virus*, HBV) je v državah Azije in Afrike izredno visoka (40–90 %), delež nosilcev virusa pa je med 8 in 15 % (36). Med bivanjem v endemičnih predelih ali po povratku iz njih je treba posebno pozornost posvetiti možnosti spolnega prenosa virusa Zika na ženske v rodni dobi (31). Ob izbruhu epidemije virusne bolezni ebola ne smemo pozabiti na možnost vztrajanja virusa v spolnih izločkih (32). Tvegano spolno vedenje na potovanju v razvite dežele prinaša predvsem nevarnost okužbe z modernimi SPO, lahko pa tudi za okužbe z virusoma HIV in virusom hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus*, HCV), ki sta tu najpogostejša pri MSM oz. intravenskih uživalcih drog, ter za okužbo s HBV, ki se pri necepljenih tu večinoma prenaša spolno, tudi heteroseksualno (36, 37).

Glede na poročila SZO se trendi pojavljanja SPO po različnih delih sveta spreminjajo (36). Obsežne selitve prebivalstva in različni vzorci potovanja v zadnjih letih nakazujejo na globalizacijo tudi na tem področju, saj se bo v prihodnosti s katero koli SPO najverjetneje mogoče okužiti kjerkoli na svetu. Tako v Evropi v zadnjih nekaj letih beležimo epicentre izbruhov mehkega čankarja, katerega letna incidenca se je ponekod, npr. v Veliki Britaniji, leta 2010 podvojila (12). Enako je tudi z izbruhi klamidijskega limfogranuloma; tudi v Sloveniji smo leta 2015 zabeležili prvi primer v populaciji MSM, prinesen iz tujine, od tedaj dalje pa vsako leto beležimo nekaj tovrstnih primerov (38). Prav tako v nekaterih velelestitih Nizozemske, Velike Britanije, Francije in Nemčije, pa tudi v New Yorku poročajo o epicentrih pojava spolno prenesenega,

hitro napredujočega HCV z življenje ogrožajočimi posledicami, predvsem med HIV-pozitivnimi MSM (12). Tudi v Sloveniji od leta 2014 beležimo tovrstne posamezne primere med HIV-pozitivnimi MSM, vse okužbe pa so bile pridobljene v tujini (neobjavljeni podatki). Od konca leta 2016 pa je zaznati izbruhe akutnega hepatitisa A (angl. *hepatitis A virus*, HAV) med MSM, sprva v Berlinu, nato v velemestih Nizozemske, Velike Britanije, Portugalske in Italije (39, 40). Leta 2022 smo tak izbruh, prinesen iz Budimpešte, zaznali tudi v Sloveniji (62).

Še večji problem tovrstne globalizacije je, da v razvitem svetu narašča delež v tujini pridobljenih SPO, ki so odporne na priporočeno izkustveno antibiotično zdravljenje (41). Sevi *N. gonorrhoeae*, ki izločajo β -laktamaze, so pogosti v Afriki, na Karibskem otočju in v Aziji. Na penicilin odporni sevi *N. gonorrhoeae* (angl. *penicillin resistant N. gonorrhoeae*, PRNG) se pojavljajo pri več kot 50 % izolatov iz Afrike in Jugovzhodne Azije (42). V Kanadi je delež takšnih sevov z 8,7 % leta 1992 v desetih letih porasel na 15–22 %, kar poročajo tudi iz številnih drugih razvitih dežel (43). *N. gonorrhoeae*, odporna na kinolone, se je prvič pojavila leta 1992 in je najpogostejša na Daljnem vzhodu, v zadnjem času pa se je razširila tudi v Evropo, ZDA in Kanado, kjer njena pojavnost strmo narašča (44). Proti ciprofloksacinu odporna bakterija je bila sprva predvsem pogosta med HIV-pozitivnimi MSM, s koncem prejšnjega desetletja pa se je razširila tudi na heteroseksualno populacijo (45). Leta 1997 so bili odkriti tudi prvi sevi *N. gonorrhoeae*, odporni na enkratni odmerek 2 g azitromicina, dokazana pa je že tudi odpornost na cefiksime (45). Neuspešno zdravljeno genitalno in faringealno gonorejo s priporočenimi peroralnimi cefalosporini so leta 2011 najprej zaznali na Japonskem, nato v nekaterih evropskih državah (Francija, Švedska), medtem ko so v Avstraliji, na Švedskem in v Sloveniji poročali o neuspešnem zdrav-

ljenju faringealne gonoreje s priporočenimi parenteralnimi cefalosporini (45, 46). Znanstveniki resno svarijo pred možnostjo, da bi gonoreja v nekaterih primerih postala neozdravljiva bolezen. V zadnjem desetletju ponekod po svetu prevladuje sev bakterije *M. genitalium*, odporen proti priporočeni izkustveni antibiotični monoterapiji nespecifičnega uretritisa, zato danes priporočajo kombinirano zdravljenje, vendar se tudi to med posameznimi zemljepisnimi področji razlikuje (47). Sevi *H. ducreyi*, odporni proti trimetoprimu/sulfoametoksazolu, so razširjeni v Jugovzhodni Aziji (Tajska, Vietnam, Laos, Kambodža) (48). Številni strokovnjaki menijo, da bo široko uvajanje visoko aktivnega protiretrovirusnega zdravljenja v nerazvit svet pripeljalo tudi do izredne razširitve visoko odpornih sevov virusa HIV (49).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB NA POTOVANJU

Tveganje za okužbo s HIV pri enkratnem nezaščitenem heteroseksualnem spolnem stiku je v povprečju ocenjeno na 0,001 %, 20–40 % za HBV in 0–0,6 % za HCV (29). Prisotnost genitalnih razjed lahko bistveno zveča tveganje za okužbo s HIV in najverjetneje tudi z drugimi SPO. V Keniji je bilo pri moških, ki so se okužili s *H. ducreyi* od HIV-pozitivnih prostitutk, tveganje za prenos okužbe s HIV pri enem naključnem spolnem stiku 43 % (50). Prenos gonoreje in klamidijske okužbe je enako učinkovit pri heteroseksualnem spolnem stiku kot pri MSM. Tveganje za okužbo tako moškega kot ženske pri enem samem nezaščitenem vaginalnem spolnem odnosu za gonorejo je 20–50 % (29). Učinkovitost prenosa klamidijske okužbe pri heteroseksualnem spolnem stiku je 0,8–8 % (29). Zelo visoka je tudi stopnja tveganja za okužbo s *T. pallidum* in *H. ducreyi* (29). V široko zasnovani raziskavi med švicarskimi popotniki so ocenili, da se od 1.000 popotnikov v enem mesecu štir-

je okužijo s HBV, trije z *N. gonorrhoeae* in približno en s *T. pallidum* (18). Popotniki, ki več kot en mesec živijo v tujini (angl. *long-term travelers*), imajo letno 4–7 % tveganje za okužbo s HBV (50).

Posledice okužbe s SPO na potovanju so lahko kratkoročne in/ali dolgoročne. Med kratkoročne sodijo predvsem akutni simptomi in znaki bolezni (genitalne razjede, uretritis, cervicitis), med dolgoročne pa predvsem zapleti nezdravljenih ali prepozno zdravljenih SPO, ki lahko celo ogrozijo življenje (npr. neplodnost in zunajmaternična nosečnost, medenična vnetna bolezen, okužba ploda ali novorojenca, prenos okužbe na partnerja, zapleti virusnega hepatitisa s cirozo in hepatocelularnim karcinomom, cervikalna displazija in rak materničnega vratu, herpetični meningoencefalitis, AIDS). Pri iskanju zdravniške pomoči v tujini popotnik lahko naleti na drugačne medicinske, terapevtske in sanitarno-higienske pogoje kot v matični državi, kakor tudi drugačne značilnosti posameznih mikrobov. Številne SPO, pridobljene na potovanju, lahko v domačem okolju ostanejo neopažene, neprepoznane ali nepravilno zdravljene, saj domači zdravniki z njihovimi posebnostmi niso seznanjeni (npr. mehki čankar).

PRIPOROČILA ZA ODKRIVANJE SPOLNO PREOSLJIVIH OKUŽB PRI POPOTNIKI

Glede na natančno anamnezo o kraju in času bivanja med potovanjem, načinu spolnih odnosov in morebitnih vedenjskih posebnostih spolnega partnerja ali partnerke ter kliničnih simptomov in znakov izpostavljene osebe opravimo pregled in presejalno testiranje brisov spolovil in vzorca krvi na SPO (51). Presejalne preiskave se nekoliko razlikujejo glede na spol in način spolnega vedenja (tabela 2). Pri nosečnicah ne izvajamo brisa materničnega vratu.

PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE SPOLNO PREOSLJIVIH OKUŽB PRI POPOTNIKI

Priporoča se, da SPO zdravimo usmerjeno glede na rezultate mikrobioloških preiskav, ki vključujejo tudi občutljivost spolno prenosljivih mikrobov na protimikrobne učinkovine, predvsem pri okužbah z *N. gonorrhoeae* in z *M. genitalium* (tabela 3) (52–59). Za razliko od sindromnega zdravljenja tak pristop omogoča prilagajanje državne strategije zdravljenja glede na krajevni nadzor pojavnosti odpornih sevov.

Pri zdravljenju okužbe z *N. gonorrhoeae*, ki ima dokazano slabo občutljivost za priporočene antibiotike, ali kadar nimamo možnosti testiranja občutljivosti bakterije za protimikrobne učinkovine, se glede na najnovejša evropska priporočila odločimo za ceftriakson enkrat 1 g intramuskularno v kombinaciji z azitromicinom enkrat 2 g peroralno (53). V zadnjih letih v ZDA, Kanadi, Zahodni Evropi in Avstraliji zaznavajo odpornost bakterije *M. genitalium* proti makrolidom kar v 40–90 %, monoterapija z azitromicinom v enkratnem odmerku 1 g peroralno pa je učinkovita le še v 10–12 % (51). Protimikrobno zdravljenje, ki temelji na dokazovanju občutljivosti za antibiotike, omogoča ozdravitev v več kot 90 %. Zato ameriška priporočila CDC v primeru dokazane slabe občutljivosti za makrolide ali kadar nimamo možnosti testiranja občutljivosti, svetujejo zdravljenje z doksiciklinom dvakrat po 100 mg sedem dni, ki mu sledi zdravljenje z moksifloksacinom enkrat po 400 mg sedem dni. V primeru dobre občutljivosti bakterije na makrolide priporočajo doksiciklin dvakrat po 100 mg sedem dni, ki mu sledi azitromicin 1 g prvi dan in nato 500 mg dnevno naslednje tri dni (skupaj 2,5 g). Odpornost *M. genitalium* proti kinolonam so v ZDA zaznali le v 10–15 %. Evropska priporočila Mednarodne zveze za SPO (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) se razlikujejo od priporočil CDC (tabela 3) (47).

Tabela 2. Priporočila za odkrivanje spolno prenosljivih okužb pri popotnikih glede na različne skupine (51). MSM – moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, V – vagina, C – cerviks, U – uretra, Ž – žrelo, R – rektum, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), ATB – antibiogram, RPR – hitri plazemski reaginski test (angl. *rapid plasma reagin*), TPPA – aglutinacijski test s pasivnimi delci (angl. *Treponema pallidum particle agglutination*), anti-HIV – protitelesa proti humanemu virusu imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus antibodies*), anti-HBs – protitelesa proti plaščnemu antigenu virusa hepatitisa B (angl. *hepatitis B surface antibodies*), anti-HBc – protitelesa proti jedrnemu antigenu virusa hepatitisa B (angl. *hepatitis B core antibodies*), HBsAg – plaščni antigen virusa hepatitisa B (angl. *hepatitis B surface antigen*), anti-HCV – protitelesa proti virusu hepatitisa C (angl. *hepatitis C virus antibodies*), anti-HAV – protitelesa proti virusu hepatitisa A (angl. *hepatitis A virus antibodies*), HSV-1 – virus herpesa simpleksa tipa 1 (angl. *herpes simplex virus type 1*), HSV-2 – virus herpesa simpleksa tipa 2 (angl. *herpes simplex virus type 2*), x – vedno opraviti, (x) – opraviti pogojno, glede na opombe.

Preiskave	Ženske					Moški – hetero		MSM		
	V	C	U	Ž ^a	R ^a	U	Ž ^a	U	Ž	R
Brisi										
Direktno mikroskopiranje	x	x	x			x		x		
Klamidija in gonoreja (PCR)		x	x	(x)	(x)	x	(x)	x	x	x
Gonoreja (kultura in ATB)		x	x	(x)	(x)	x	(x)	x	x	x
Urogenitalne mikoplazme (PCR) ^b		x	x	(x)	(x)	x	(x)	x	x	x
Trihomonas (PCR)	x		x							
Patogene bakterije (kultura)	x	x								
Klamidija L1-L3 (PCR) ^c								(x)	(x)	(x)
Serologija										
RPR/TPPA	x					x			x	
Anti-HIV	x					x			x	
Anti-HBs (rojeni po letu 1992/cepljeni)	x					x			x	
Anti-HBc (rojeni pred letom 1992/ necepljeni)	x					x			x	
HBsAg (če anti-HBc pozitivni)	x					x			x	
Anti-HCV	x					x			x	
Anti-HAV IgM ^d									(x)	
Brisi ulkusa (če je prisoten)										
<i>Treponema pallidum</i> (PCR)	(x)					(x)			(x)	
HSV-1 in HSV-2 (PCR)	(x)					(x)			(x)	
Klamidija L1-L3 (PCR)	(x)					(x)			(x)	

^a dodatno glede na simptome/znake in mesto penetracije, ^b če je *Mycoplasma genitalium* pozitivna, opravimo PCR-test za antibiotično občutljivost, ^c če je klamidija pozitivna v uretri in so prisotni simptomi/znaki veneričnega limfogranuloma ali če je klamidija pozitivna v rektumu, ^d če so simptomi/znaki hepatitisa ali kontakt s hepatitisom A.

Tabela 3. Priporočila za zdravljenje spolno prenosljivih okužb popotnikov (47, 53-59). im. – intramuskularno, po. – peroralno, IE – mednarodne enote.

Okužba	Priporočeno zdravljenje	Alternativno zdravljenje	Nosečnice	Komentar
Gonoreja				
• cervicitis • uretritis • proktitis, faringitis	ceftriakson enkrat 1 g im. + azitromicin enkrat 2 g po.	ciprofloksacin enkrat 500 mg po. (če je znana dobra občutljivost) ali gentamicin enkrat 240 mg im. + azitromicin enkrat 2 g po.	ceftriakson enkrat 1 g im. + azitromicin enkrat 2 g po.	/
Klamidija				
• urogenitalna	azitromicin enkrat 1 g po.	doksiciklin dvakrat 100 mg po. 7 dni	azitromicin enkrat 1 g po.	/
• rektalna/ faringealna	doksiciklin dvakrat 100 mg po. 7 dni	azitromicin enkrat 1 g po.	/	/
Sifilis				
• zgodnji (primarni, sekundarni , zgodnji latentni)	benzatinpenicilin G enkrat 2,4 M IE im.	doksiciklin enkrat 100 mg po. 14 dni	benzatinpenicilin G enkrat 2,4 M IE im.	Nosečnice: desenzibilizacija v primeru alergije na penicilin!
• pozni latentni/ srčno-žilni /gume	benzatinpenicilin G 2,4 M IE im. enkrat tedensko 3 tedne (1., 8. in 15. dan)	doksiciklin dvakrat 100 mg na 12 ur po. 21-28 dni	benzatinpenicilin G 2,4 M IE im. enkrat tedensko 3 tedne (1., 8. in 15. dan)	
• nevrosifilis (tudi okularni in avrikularni)	benzilpenicilin G 18-24 M IE iv. (3-4 M IE/4h) 10-14 dni	ceftriakson 1-2 g na 24 ur iv. 10-14 dni	benzilpenicilin G 18-24 M IE iv. (3-4 M enot/4h) 10-14 dni	
Genitalni herpes				
• prvi zagon	valaciklovir dvakrat 500 mg po. 5-10 dni	aciclovir trikrat 400 mg po. pet do deset ali petkrat 200 mg po. 5-10 dni	<u>prvo in drugo</u> <u>trimesečje:</u> aciclovir petkrat 200 mg po. 5-10 dni <u>tretje trimesečje:</u> aciclovir petkrat 200 mg po. 5-10 dni; carski rez	Nosečnice: pri prvem zagonu od 36. tedna do poroda profilaksa aciclovir 3 × 400 mg; pri ponavljajočih se zagonih tovrstna profilaksa opcijsko
• ponavljajoči se zagoni – epizodno zdravljenje	valaciklovir dvakrat 500 mg po. 3 dni	aciclovir trikrat 800 mg po. 2 dni	<u>prvo in drugo</u> <u>trimesečje:</u> brez <u>tretje trimesečje:</u> glej opombo	
Okužba z <i>Mycoplasma genitalium</i>				
	azitromicin 500 mg/ dan po. 1. dan, nato 250 mg/dan po. še 4 dni ^a	moksifloksacin 400 mg/dan po. 10 dni ^b	azitromicin 500 mg/ dan po. 1. dan, nato 250 mg/dan po. še 4 dni	Smernice CDC se razlikujejo od opisanih (57).

Okužba	Priporočeno zdravljenje	Alternativno zdravljenje	Nosečnice	Komentar
Klamidijski limfogranulom	doksiciklin dvakrat 100 mg po. 21 dni	azitromicin 1 g enkrat / tedensko po. 3 tedne	/	/
Trihomonozna	metronidazol dvakrat 400 mg po. 5-7 dni	metronidazol enkrat 2 g po.	metronidazol dvakrat / 400 mg po. 5-7 dni	
Bakterijska vaginoza	metronidazol dvakrat 400 mg po. 5-7 dni	metronidazol enkrat 2 g po.	klindamicin dvakrat / 300 mg po. 7 dni	

^a dokazano dobra občutljivost za makrolide, ^b dokazana prisotnost odpornih sevov ali občutljivosti za antibiotike ni možno opredeliti

Pri podatku o tveganem naključnem spolnem odnosu v tujini se ne priporoča rutinskega predpisovanja »jutranjega antibiotika«, tako zaradi možnosti prekomerne uporabe oz. zlorabe antibiotikov kot tudi zaradi lažnega občutka varnosti in možne zvečane izpostavljenosti SPO ter tveganemu spolnemu vedenju, kar so opazili v nekaterih raziskavah.

PREPREČEVANJE SPOLNO PRENOSLJIVIH OKUŽB PRI POPOTNIKI

Najboljši način obvladovanja SPO na potovanju je njihovo preprečevanje. Švicarska raziskava je pokazala, da ustrezna motivacija s strokovnim pogovorom o SPO, njihovi razširjenosti na področju potovanja, spolnem vedenju in navadah popotnika, njegovih pričakovanih glede intimnih stikov na potovanju, vključujoč morebitno tveganje in strah pred okužbo, ter izročitev škatlice kondomov pred potovanjem nista spremenila tveganega spolnega vedenja mlajših potnikov, sta pa nekoliko zmanjšala pričakovano frekvenco neustrezno zaščitenih spolnih odnosov (59).

Temeljna načela obvladovanja SPO na potovanju, ki jih je treba upoštevati, so:

- zaščiteni spolni odnosi s pravilno in dosledno uporabo kondoma iz lateksa so nujna, a ne gotova zaščita proti vsem SPO;
- preventiva je učinkovitejša od zdravljenja;
- pravočasna diagnoza in zdravljenje lahko zmanjšata zaplete in razširjanje okužbe;
- če je le mogoče, naj odločitev o načinu zdravljenja temelji na dokazu povzročiteljev v kužnini in njegove občutljivosti na zdravljenje (izogibamo se sindromnemu zdravljenju);
- pri izbiri protimikrobnega zdravljenja je treba upoštevati globalno in lokalno stanje odpornih sevov mikroorganizmov;
- ob dokazani prisotnosti ene SPO je vedno treba opraviti tudi razširjene diagnostične preiskave na druge možne SPO, ki so lahko še asimptomatske;
- zelo pomembno je pravočasno obveščanje spolnega partnerja in ustrezno ukrepanje.

Na voljo je imunoprofilaksa za predizpostavitveno preprečevanje treh SPO: hepatitisa B, hepatitisa A in okužbe s HPV. Cepljenje proti hepatitisu B je v večini držav uvedeno v obvezen program cepljenja otrok, enako tudi cepljenje deklic (v vse več državah tudi dečkov) proti okužbi s HPV.

Cepljenje proti hepatitisu A se priporoča MSM. Obstaja tudi možnost predizpostavitvene kemoprofilakse (angl. *pre-exposure prophylaxis*, PrEP), dane pred tveganim spolnim odnosom s HIV-pozitivno osebo, ki v visokem odstotku zmanjša možnost prenosa okužbe s HIV in se jo v mnogih državah že rutinsko predpisuje (v Sloveniji od leta 2022).

V določenih primerih izpostavitve nekaterim spolno prenosljivim mikroorganizmom se svetuje t. i. poizpostavitvena profilaksa po spolnem odnosu (angl. *post-exposure prophylaxis after sexual exposure*, PEPSE). Le-ta se priporoča znotraj omejenega časa po tvegani izpostavitvi sifilisu (do tri mesece) in okužbama s HBV (do 14 dni) in HIV (do 72 ur) (29). V primeru posilstva se priporoča poizpostavitvena profilaksa s ceftriaksonom enkrat 1 g im., azitromicinom enkrat 2 g peroralno, metronidazolom enkrat 2 g peroralno, protiretrovirusnim zdravilom za en mesec in imunoprofilaksa proti hepatitisu B, če morebitni okužbi izpostavljena oseba ni bila uspešno cepljena. V določenih primerih tvegane spolnega vedenja na potovanju, predvsem če gre za neznano stanje glede spolne anamneze naključnega partnerja ali partnerke in ni možno opraviti ustreznih preiskav, je smiselno razmisliti o poizpostavitveni profilaksi, vključujoč bakterijske SPO, okužbo s HBV in HIV. Po izpostavitvi HAV se svetuje poizpostavitveno cepljenje znotraj 14 dni po izpostavljenosti.

BOLEZEN MPOX

Bolezen MPOX je sorodna črnim kozam, na las podobna boleznim opičjih koz in jo, kot slednjo, povzroča virus opičjih koz (angl. *monkeypox virus*, MPOXV). Bolezen opičjih koz je bila prvič pri ljudeh opisana leta 1970 v Demokratični republiki Kongo. V naslednjih letih so beležili več izbruhov bolezni v zahodni in osrednji Afriki; primeri bolezni zunaj Afrike, povezani s potovanjem ali uvozom okuženih živali z endemičnih

področij, pa so bili do leta 2022 izredno redki (33). Maja 2022 pa se je pojavilo več sto primerov bolezni v Evropi, Ameriki in Aziji, predvsem med MSM, ki niso bili povezani z endemičnim afriškim področjem, bolezen pa se v številnih značilnostih pomembno razlikuje od klinične slike, opisane pri izbruhih opičjih koz v endemičnih področjih Afrike. WHO je 23. julija 2022 zaradi hitrega širjenja bolezni razglasila za grožnjo svetovnemu javnemu zdravju, konec novembra 2022 pa jo je predstavila kot samostojno klinično entiteto z imenom bolezen MPOX (60).

Temeljni rezervoar MPOXV so najverjetneje glodavci, na ljudi pa se v endemičnih področjih prenaša ob tesnem stiku z okuženo živaljo (opice, glodavci) ali človekom, preko okuženih površin/predmetov ali vertikalno z matere na plod. Izbruh leta 2022 se je po svetu širil predvsem s tesnimi, največkrat spolnimi stiki med populacijo MSM. Najpogosteje gre za osebe s tveganim spolnim vedenjem, več kot polovica jih je navajala prebolelo SPO v zadnjih treh mesecih. Bolniki po navadi po sedmih do desetih dneh inkubacije zbolijo s prodromalnimi simptomi in znaki, čemur na mestu inokulacije (najpogosteje v anogenitalnem in/ali perioralnem predelu) ob področni limfadenopatiji sledi pojav značilnega izpuščaja (lahko se pojavi hkrati s prodromi), ki se iz makule preko umbilicirane papule, vezikule in psevdopustule razvije do kruste. Najpogostejši zapleti tokratnega izbruha so predvsem v predelu inokulacije oz. pojava izpuščaja (boleče odvajanje blata, proktitis, tonzilitis, razjede v žrelu, otekline spolovila z zaporo seča, sekundarna bakterijska okužba), smrtnost je nizka (manj kot 0,1 %) (61). Bolezen lahko preprečimo s cepljenjem. Zdravljenje je simptomatsko, ob zapleteni okužbi ali pričakovane težje poteku bolezni pa je potrebna hospitalizacija in uporaba protivirusnih zdravil tekovirimat ali (brin)cidofovir.

ZAKLJUČEK

Ocena resničnega tveganja za SPO, pridobljene na potovanju, je težka. Podatke za evropske države omejujejo neredno prijavljanje SPO, nedosleden nadzor nad njimi in pomanjkljivo pridobivanje osebne anamneze o potovanju. Vendar pa je zaradi naraščanja števila popotnikov ustrezno dokumentiranje, preprečevanje in nadzor nad SPO, povezanimi s potovanji, izredno pomembno.

Varno spolno življenje oz. monogamno partnerstvo z zdravim, neokuženim partnerjem oz. partnerko še vedno sodita med temeljna priporočila popotnikom pred njihovim potovanjem. Popotniku ali popotnici, ki se predaja tveganemu spolnemu

vedenju, svetujemo predvsem redno, dosledno in pravilno uporabo kondomov iz lateksa. Še pravočasno svetujemo tudi cepljenje proti hepatitisu B, če gre za MSM, pa tudi proti hepatitisu A (lahko s kombiniranim cepivom) in proti bolezni MPOX. Ob pojavu kakršnih koli simptomov in znakov SPO je potreben takojšen obisk zdravnika, ki bo na temelju podane anamneze in kliničnega statusa opravil ustrezne diagnostične preiskave in po potrebi uvedel zdravljenje. Ustrezen pregled v ambulanti za SPO naj opravijo tudi asimptomatski potniki, ki so imeli naključne nezaščitene spolne odnose v tujini.

LITERATURA

1. De Schryver A, Meheus A. International travel and sexually transmitted diseases. *World Health Stat Q.* 1989; 42 (2): 90–9.
2. Korzeniewski K, Juszcak D. Travel-related sexually transmitted infections. *Int Marit Health.* 2015; 66 (4): 238–46.
3. Croughs M, Remmen R, Van den Ende J. The effect of pre-travel advice on sexual risk behavior abroad: A systematic review. *J Travel Med.* 2014; 21 (1): 45–51.
4. United Nations World Tourism Organization (UNWTO). Tourism highlights 2015. [internet]. UNWTO; 2015. [citirano 2023 Mar 12] Dosegljivo na: www.unwto.org/annualreports
5. United Nations World Tourism Organization (UNWTO). COVID-19 and tourism statistics. How COVID-19 is changing the world: A statistical perspective. [internet]. UNWTO; 2020. [citirano 2023 Mar 12] Dosegljivo na: <https://www.unwto.org/tourism-statistics/covid-19-and-tourism-statistics>
6. United Nations World Tourism Organization (UNWTO). UNWTO Tourism Highlights 2014 Edition. [internet]. UNWTO; 2014. [citirano 2023 Mar 12] Dosegljivo na: <http://www.e-unwto.org/doi/pdf/10.18111/9789284416226>
7. Svensson P, Sundbeck M, Persson KI, et al. A meta-analysis and systematic literature review of factors associated with sexual risk-taking during international travel. *Travel Med Infect Dis.* 2018; 24: 65–88.
8. Gareau E, Phillips KP. Sexual behaviors at home and abroad: An online survey of Canadian young adult travelers. *BMC Public Health.* 2022; 22 (1): 967–80.
9. Lu TS, Holmes A, Noone C, et al. Sun, sea and sex: A review of the sex tourism literature. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2020; 6 (1): 24–34.
10. Matičič M. Spolno prenosljive okužbe. In: Tomažič J, Strle F, eds. *Infekcijske bolezni*, 2nd ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 393–404.
11. Ansart S, Hochedez P, Perez L, et al. Sexually transmitted diseases among travellers returning from the tropics. *J Travel Med.* 2009; 16 (2): 79–83.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010. Stockholm: ECDC; 2012. p. 1–10.
13. Geretti AM, Mardh O, de Vries HJC, et al. Sexual transmission of infections across Europe: Appraising the present, scoping the future. *Sex Transm Infect.* 2022; 98: 451–7.
14. Bouceiro-Mendes R, Borges-da-Costa J. The impact of COVID-19 pandemic on sexually transmitted infections. *J Port Soc Dermatol Venereol.* 2021; 79: 247–51.
15. Apalla Z, Lallas A, Mastrafsi S, et al. Impact of COVID-19 pandemic on STIs in Greece. *Sex Transm Infect.* 2022; 98 (1): 70.
16. Crawford G, Lobo R, Brown G, et al. HIV, other blood-borne viruses and sexually transmitted infections amongst expatriates and travelers in low- and middle-income countries: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13 (12): 1249–76.
17. Bellis MA, Hughes K, Thomson R, et al. Sexual behavior of young people in international tourist resorts. *Sex Transm Infect.* 2004; 80 (1): 43–7.
18. Mewhinney DM, Herold ES, Matica-Tyndale E. Sexual scripts and risk taking of Canadian university students on spring break in Daytona beach, Florida. *Can J Hum Sex.* 1995; 3: 273–88.
19. Herold ES, Van Kerkwijk C. AIDS and sex tourism. *AIDS Soc.* 1992; 4 (1): 1–8.
20. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, et al. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis.* 1987; 156 (1): 84–91.
21. Anon. Canadian STI best practice guidelines. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005; 16: 1–98.
22. Apostolopoulos Y, Sonmez S, Yu CH. HIV-risk behaviours of American spring break vacationers: A case of situational disinhibition? *Int J STD&AIDS.* 2002; 13 (11): 733–43.
23. Batalla-Duran E, Oakeshott P, Hay P. Sun, sea and sex? Sexual behavior of people on holiday in Tenerife. *Fam Pract.* 2003; 20 (4): 493–4.
24. Simkhada PP, Sharma A, van Teijlingen ER, et al. Factors influencing sexual behaviour between tourists and tourism employees: A systemic review. *Nepal J Epidemiol.* 2016; 6 (1): 530–8.
25. Croughs M, Remmen R, Van den Ende J. The effect of pre-travel advice on sexual risk behavior abroad: A systematic review. *J Travel Med.* 2014; 21 (1): 45–51.
26. Egan C. Safe in the sack: A wake up call for backpackers. [internet]. 2004. [citirano 12. marec 2023] Dosegljivo na: <http://www.fpahealth.org.au/news/20040825.sack.html>

27. Lejelind E, Westerling R, Sjogren Fugl-Meyer K, et al. Condom use among Swedes while travelling internationally: A qualitative descriptive study. *Nurs Health Sci.* 2017; 19 (2): 257–63.
28. Bishop S, Limmer M. Performance, power and condom use: Reconceptualise masculinities amongst Western male sex tourists to Thailand. *Cult Health Sex.* 2018; 20 (3): 276–88.
29. Holmes K, Sparling P, Stamm W, et al. Sexually transmitted diseases, 4th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2007. p. 2192.
30. Dennermalm N, Persson KI, Thomsen S, et al. »You can smell the freedom«: A qualitative study on perceptions and experiences of sex among Swedish men who have sex with men in Berlin. *BMJ Open.* 2019; 9 (6): e024459.
31. Hastings AK, Fikrig E. Zika virus and sexual transmission: A new route of transmission for mosquito-borne flaviviruses. *Yale J Biol Med.* 2017; 90 (2): 325–30.
32. Fischer WA, Wohl DA. Confronting Ebola as a sexually transmitted infection. *Clin Infect Dis.* 2016; 62 (10): 1272–6.
33. Mitjå O, Ogoina D, Titanji BK, et al. Monkeypox. *Lancet.* 2023; 401 (10370): 60–74.
34. Gerbase AC, Rowley JT, Mertens TE. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Lancet.* 1998; 351 Suppl 3: 2–4.
35. World Health organisation (WHO). Sexually transmitted infections - 2011. [internet]. 2012. [citirano 12. marec 2023] Dosegljivo na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>
36. World Health organisation (WHO). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. [internet]. 2021. [citirano 2023 Mar 12] Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341412/9789240027077-eng.pdf>
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sexually transmitted infections in Europe 2013. [internet]. 2015. [citirano 2023 Mar 12] Dosegljivo na: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2013.pdf>
38. Matičič M, Klavs I, Videčnik Zorman J, et al. Confirmed inguinal lymphogranuloma venereum genovar L2c in a man who had sex with men, Slovenia. 2015. *Euro Surveill.* 2016; 21 (5): 2–5.
39. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 – Linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill.* 2017; 22 (5): 30457.
40. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22 (8): 30468.
41. Erbeding E, Quinn TC. The impact of antimicrobial resistance on the treatment of sexually transmitted diseases. *Infect Dis North Am.* 1997; 11 (4): 889–903.
42. Neg LK, Martin I, Lau A. The national gonococcal surveillance program members. Trends of chromosomally mediated antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Canada: 1994–1999. *Sex Transm Dis.* 2003; 30 (12): 896–900.
43. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann NY Acad Sci.* 2011; 1230: E19–28.
44. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: Novel *penA* mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (3): 1273–80.
45. Unemo M, Golparian D, Potočnik M, et al. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Euro Surveill.* 2012; 17 (25): 20200.
46. Jeverica S, Golparian D, Matičič M, et al. Phenotypic and molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Slovenia, 2006–12: Rise and fall of the multidrug-resistant NG-MAST genogroup 1407 clone? *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (6): 1517–25.
47. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36 (5): 641–50.
48. Rutanarugsa A, Vorachit M, Polnikorn N. Drug resistance of *Haemophilus ducreyi*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1990; 21 (2): 185–93.
49. Nkengasong JN, Adje-Toure C, Weidle PJ. HIV antiretroviral drug resistance in Africa. *AIDS Rev.* 2004; 6 (1): 4–12.
50. Ward BJ, Plourde P. Travel and sexually transmitted infections. *J Travel Med.* 2006; 13 (5): 300–17.
51. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021; 70 (4): 1–187.
52. International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). Treatment Guidelines (Europe). [internet] [citirano 2023 Mar 12] Dostopno na: <https://iusti.org/treatment-guidelines/>

53. Unemo M, Ross J, Serwin AB, et al. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2020; 956462420949126.
54. Lanjou E, Ouburg S, de Vries HJ, et al. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS*. 2016; 27 (5): 333–48.
55. Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35 (3): 574–88.
56. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017; 28 (14): 1366–79.
57. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33 (10): 1821–28.
58. Sherrard J, Wilson J, Donders G, et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018; 29 (13): 1258–72.
59. Senn N, Valliere S, Bedoz D, et al. Motivation brief intervention for the prevention of sexually transmitted infections in travellers: A randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 300–7.
60. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. MPOX. Joint Epidemiological Overview, 15 February 2023. [internet] 2023. [citirano 2023 Mar 12] Dosegljivo na: <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>
61. Girometti N, Byrne R, Bracchi M, et al. Demographic and clinical characteristics of confirmed human monkeypox virus cases in individuals attending a sexual health centre in London, UK: An observational analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22 (9): 1321–28.
62. Videčnik J, et al. Zbornik predavanj. V tisku. 2023

Črt Loboda^{1*}, Andreja Saje^{2*}

Lišmanioza – (še en) veliki posnemovalec

Leishmaniasis – (Another) Great Imitator

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: lišmanija, kožna lišmanioza, visceralna lišmanioza, kala-azar, splenomegalija, kožna lezija

Lišmanioza spada med zapostavljene tropske bolezni, endemska pa je tudi v nekaterih evropskih državah. Povzročajo jo paraziti iz rodu enoceličnih organizmov *Leishmania*. Prenaša se vektorsko, z vbodom peščene muhe. Najpogostejša oblika je kožna, najnevarnejša pa visceralna lišmanioza. Velik delež okuženih oseb ostane asimptomatskih, zapleti pa se lahko pojavijo tudi več let po okužbi. Diagnozo postavimo s pomočjo patohistološkega dokaza, z izolacijo ali molekularnim dokazom povzročitelja; redko se poslužujemo seroloških metod. Zdravljenje je odvisno od oblike bolezni in od vrste povzročitelja – kožne lezije lahko v nekaterih primerih le sledimo ali zdravimo lokalno, določene (sistemske in težje) oblike bolezni pa zahtevajo sistemsko zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: leishmania, cutaneous leishmaniasis, visceral leishmaniasis, kala-azar, splenomegaly, skin lesion

Leishmaniasis is a vector-borne, neglected tropical disease also endemic in some European countries. It is caused by unicellular parasites of the genus *Leishmania* and transmitted by a sand fly. The most common form of the disease is cutaneous leishmaniasis, while visceral leishmaniasis is the deadliest. Many infected individuals remain asymptomatic, although complications can develop many years after infection. Diagnosis is made histologically, by culture or molecular detection of the parasite. Serological testing is rarely used. Treatment depends on the form and severity of the disease and *Leishmania* species; in some cases, cutaneous lesions can either be observed until spontaneous healing or topically treated. Severe and systemic forms are treated with systemic therapy.

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

¹ Črt Loboda, dr. med., Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; crt.loboda@kclj.si

² Andreja Saje, dr. med., Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; andreja.saje@kclj.si

UVOD

Lišmanioza je skupina bolezni, ki spada med zapostavljene tropske bolezni. Povzročajo jo znotrajcelični paraziti iz rodu *Leishmania* (*L.*), ki šteje več kot 20 vrst. Prenaša se vektorsko z ugrizom samice peščene muhe, od dva do tri milimetre velike žuželke, ki je najbolj dejavna, ko je zunanja temperatura najnižja (od mraka do zore), vendar pa se hrani tudi zgodaj zjutraj in pozno popoldne. Peščene muhe imajo šibko letalno moč in se navadno zadržujejo na brezvetrnih območjih.

Ne zbolí vsak, ki se okuži s parazitom. Izraz lišmanioza se nanaša na bolezen, ne pa na asimptomatsko okužbo. Zajema širok spekter bolezni, ki se razlikujejo glede na vrsto povzročitelja; najpogostejša oblika je kožna lišmanioza (KL), najnevarnejša visceralna lišmanioza (VL), najbolj pohablajoča pa kožno-sluznična lišmanioza (KSL). Klinično izražanje bolezni je odraz medsebojnega delovanja med gostiteljevim imunskim sistemom in dejavniki parazita (vrsta, virulenca, tropizem), prispevajo pa tudi dejavniki prenašalca. Je eden izmed velikih posnemovalcev, saj lahko posnema številne druge kožne in sistemske bolezni. Bolezen je povezana s slabimi pogoji življenja, kot so revščina, podhranjenost, vojne, preseljevanja ... (1, 2).

EPIDEMIOLOGIJA

Lišmanioza nas spremlja že tisočletja. Prisotnost DNA *L. donovani* je bila z molekularnimi metodami dokazana že v egiptčanskih mumijah (3). Gre za zoonozo, ki se z divjih in domačih živali na človeka prenaša z ugrizom peščene muhe. Ta v Severni in Južni Ameriki (Novi svet) pripada rodu *Lutzomyia*, na Mediteranu, v Indiji, Afriki in na Bližnjem vzhodu (Stari svet) pa rodu *Phlebotomus*. V urbanih endemskih področjih lahko lišmaniozo peščena muha prenaša med ljudmi. Možen je tudi neposreden prenos bolezni s človeka na človeka (antroponoza) z oku-

ženimi iglami, transfuzijami in presajenimi organi ter kongenitalno (1, 2, 4).

Od leta 2019 je lišmanioza na seznamu Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) zapostavljenih tropskih bolezni, ki na svetovni ravni ogroža milijardo ljudi, predvsem v tropskem in subtropskem pasu. Breme bolezni je največje med otroki. Pojavlja se na vseh celinah, razen na Antarktiki in v Avstraliji, v skoraj 100 državah (1, 2, 4). Največja prevalenca je v državah v razvoju. Več kot 80 % prijavljenih primerov KL je na območju Izraela, Turčije, Turkmenistana in Uzbekistana, sicer pa je razširjena v mediteranskih državah, Latinski Ameriki in Zahodni Aziji. Večina primerov ostaja neprijavljenih. Več kot 90 % vseh primerov VL v zadnjih desetih letih je bilo prijavljenih v Bangladešu, Braziliji, Etiopiji, Indiji, Južnem Sudanu in Sudanu. V Evropi je lišmanioza endemična v številnih državah (na Portugalskem, v Španiji, Italiji, Franciji, Grčiji, na Malti, Cipru, Hrvaškem, v Albaniji, Bolgariji in Turčiji). Na tem območju vsakoletno zabeležimo približno 700 novih primerov VL (oz. skoraj 4.000, če upoštevamo še Turčijo) (2).

Glede na zemljepisno pojavljanje bolezni jo delimo na dve kategoriji: na lišmaniozo Starega sveta in lišmaniozo Novega sveta. Najpogostejši povzročitelji so navedeni v tabeli 1. V Sloveniji so pomemben vir vnesene lišmanioze popotniki. Glede na podatke WHO sta bila med letoma 2017 in 2020 v Slovenijo vnesena dva primera VL in en primer KL (4).

Obvladovanje in preprečevanje bolezni vključuje nadzor in zatiranje vektorske populacije, nadzor in sledenje bolezni, učinkovito diagnostiko ter dostopnost ustreznega zdravljenja, ko je indicirano (1). V različnih stopnjah razvoja so tudi cepiva proti lišmaniji (5, 6). V preteklosti so bolezen na Bližnjem vzhodu več desetletij preprečevali s t. i. lišmanizacijo, intradermalno inokulacijo živega parazita *L. major*, vendar so zaradi velike možnosti

Tabela 1. Oblike lišmanioze in najpogostejši povzročitelji (4). *L.* – *Leishmania*.

Oblika bolezni	Povzročitelji – Stari svet	Povzročitelji – Novi svet
Kožna lišmanioza	<i>L. donovani</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. major</i> , <i>L. aethiopica</i> , <i>L. infantum</i>	<i>L. mexicana</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. venezuelensis</i> , <i>L. chagasi</i> , <i>L. braziliensis</i> , <i>L. guyanensis</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. peruviana</i> , <i>L. panamensis</i>
Kožno-sluznična lišmanioza	<i>L. tropica</i> , <i>L. infantum</i> , <i>L. aethiopica</i>	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. guyanensis</i> , redkeje <i>L. panamensis</i>
Visceralna lišmanioza	<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i> , redkeje <i>L. tropica</i>	<i>L. chagasi</i> , redkeje <i>L. amazonensis</i>

pojava velikih in trdovratnih kožnih lezij postopek opustili (7).

PATOGENEZA

Lišmanija ima dimorfen življenjski cikel. Pri hranjenju peščene muhe promastigot pride v gostiteljevo kožo, pri čemer slina peščene muhe deluje imunomodulatorno in antihemostatično. Makrofagi v koži fagocitirajo promastigote, ki se nato znotraj-celično preobrazijo v amastigote – okrogla ali ovalna telesca brez bička. Amastigoti se hranijo in razmnožujejo v fagolizosomih, dokler makrofag ne počni in okuži novih celic mononuklearnega sistema. Ker gre za znotraj-celične parazite, je pri obvladanju bolezni ključna celična imunost. Ko se peščena muha hrani na okuženem gostitelju, zaužije amastigote, ki se v prebavnem sistemu muhe ponovno preobrazijo v promastigote (1). Do razvoja simptomatske lišmanioze pride, če imunski sistem ne uspe obvladati razmnoževanja parazita. Pri VL naraščanje števila z amastigoti okuženih mononuklearnih celic v kostnem mozgu, jetrih in vranici vodi v hipertrofijo tkiv ter splenomegalijo (8).

KOŽNA IN KOŽNO-SLUZNIČNA LIŠMANIOZA

Je najpogostejša oblika lišmanioze, ki po ocenah WHO letno prizadene 700.000–1.000.000 ljudi. Sicer je le izjemoma življenjsko nevarna, a je pomembna zaradi brazgotinjenja,

možnega izmaličenja telesa, stigmatizacije, sekundarnih zapletov in dolgoročno zmanjšane kakovosti življenja (9, 10).

Klinična slika

Bolezen se po inkubaciji, ki traja od nekaj tednov do nekaj mesecev, začne kot majhna, neboleča papula na mestu inokulacije, običajno na izpostavljenih delih telesa (glava, okončine...). Papula počasi raste v vozlič, ki lahko ulcerira. Za KL je značilna končna ulceracija, ki je načeloma neboleča, plitka, okroglaste oblike, z jasnimi, induriranimi robovi in centralnimi granulacijami. V bližini lahko nastanejo satelitske lezije, ki se zlijejo z izvorno. Lahko je prisotna področna limfadenopatija. Lezija se večinoma zaceli tudi sama v 3–18 mesecih, odvisno od vrste (1, 9, 10).

V približno desetih odstotkih ulceracija traja več kot dve leti, postane kronična in napredujoča. Prizadene lahko različne dele telesa in napreduje v KSL, za katero je značilna prizadetost sluznic s hujšo klinično sliko. Do KSL lahko pride tudi več let po zacelitvi primarne kožne lezije ali sočasno s KL, do 20 % oseb s prizadetostjo sluznic pa se primarne lezije KL ne spominja. KSL je značilna le za nekatere vrste lišmanij; najpogostejše *L. viannia* (*L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*) in *L. aethiopica*, ki se pojavljajo v Boliviji, Braziliji in Peruju (t. i. mukozni pas) ter v Etiopiji. Napredovanje bolezni pa je odvisno tudi od imunskega

sistema bolnika. Patohistološko ugotavljamo intenziven mononuklearni infiltrat ter majhno breme parazitov.

Prvi simptomi KSL so lahko zamašen nos, nosni izcedek, zapora nosu ali krvavitve iz nosu. V nosu (običajno na pretinu) nastane nodus, ki hitro ulcerira ter vodi v predrtje in sesedanje nosu (tapirjev nos). KSL poškoduje tudi zgornjo ustnico in mehko nebo; lahko pride do prizadetosti grla. Nezdravljena bolezen poteka kronično, povzroča izmaličenje obraza, izgubo tkiva ustnega dela žrela in predrtje grla ter je v najhujših primerih zaradi sesedanja velikih dihalnih poti lahko življenje ogrožajoča. Lahko se dodatno zaplete z aspiracijsko pljučnico (11, 12).

KL lahko poteka še v nekaterih redkejših oblikah, ki otežijo diagnozo. Ponavljajočo se lišmaniozo običajno povzroča *L. tropica*. Po zacelitvi primarne lezije se na obrobju brazgotine pojavijo nove eritematozne luskaste papule. Te lezije niso destruktivne. Počasi rastejo skozi leta in vsebujejo malo parazitov (10).

Kronična lupoidna lišmanioza je napredujoča oblika, ki močno spominja na lupusno obliko kožne tuberkuloze. Običajno ne ulcerira in je zelo trdovratna za zdravljenje. Breme parazitov je majhno (10).

Difuzna in diseminirana KL sta povezani z imunsko oslabeleostjo; difuzna KL je povezana s celično imunsko oslabeleostjo in spominja na lepromatозno gobavost (številne neulcerirajoče papule in nodusi, lahko se zlivajo v plake). Nodusi se običajno razširijo po obrazu in okončinah, lahko pa prizadenejo celotno telo. Je težavna za zdravljenje. Diseminirana KL se odraža s številnimi (več kot 10) mnogovrstnimi kožnimi lezijami, podobnimi primarni kožni leziji KL. V skoraj polovici primerov prizadene tudi sluznice. Lezije se nahajajo na več med sabo oddaljenih mestih. Povezana je z zmanjšanim nastajanjem interferona γ (IFN- γ) in dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α). Pojavlja se pred-

vsem v Latinski Ameriki in lahko prizadene tudi osebe brez znane imunske pomanjkljivosti.

Diagnoza

Na KL pomislimo ob počasi nastalih, nebolečih kožnih lezijah na odkritih delih telesa, ki so običajno maloštevilne (od ene do tri) in se ne odzivajo na kortikosteroidno ali antibiotično lokalno zdravljenje, ter ob anamnezi potovanja na endemska območja (ne smemo pozabiti, da je dovolj že potovanje v nekatere dele Hrvaške). Za dokončno diagnozo, izbiro najustreznejšega zdravljenja in oceno poteka bolezni je potreben dokaz parazita v kužnini, če je možno, pa tudi opredelitev vrste (10, 13).

Vzorec lahko pridobimo na različne načine: odtis ali skarifikat z dna ulceracije, aspirat z induriranega roba, biopt s privzdignjenega roba kožne lezije. Histološko ugotavljanje amastigotov dokazuje KL, vendar pa so si vrste morfološko enake. Ločimo jih lahko na podlagi elektroforeze ali molekularnih metod, parazita pa je možno izolirati tudi v kulturi. V našem okolju občutljivost običajno povečamo tako, da uporabljamo kombinacijo histopatoloških in molekularnih metod ter izolacije iz kulture. Serološke preiskave večinoma niso uporabne (izjemoma pri KSL), saj je njihova občutljivost nizka in ne ločijo med sedanjo in preteklo okužbo (10, 13).

Za diagnozo se ponekod v revnih predelih sveta uporablja t. i. test Montenegro ali lišmaninski kožni test, kjer intradermalno vbrizgajo antigene promastigotov, s čimer z nastankom kožne zatrdline dokažejo celično imunost na lišmanije, posredovano s celicami T pomagalkami 1 (angl. *T helper 1 cells*, Th1). Test ne loči med sedanjo in preteklo okužbo in je lahko lažno negativen pri bolnikih, okuženih s HIV, in drugih imunsko oslabljenih bolnikih (10, 13).

Ob sumu na KSL je potreben temeljit otorinolaringološki (ORL) pregled, če je možno, pri ORL-specialistu, ki naj opravi

fiberoptično endoskopijo z odvzemom vzorcev prizadete sluznice. Povzročitelja KSL zaradi nizkega bremena parazita v leziji sluznice običajno dokažemo z molekularnimi metodami (9, 13).

Za ugotovitev KL na neendemskih ali na novih endemskih področjih je potreben velik klinični sum (2).

Diferencialna diagnoza

KL je eden izmed velikih posnemovalcev v dermatologiji, saj lahko posnema najrazličnejše okužbe in druga stanja. Ob pozitivni epidemiološki anamnezi je večina značilnih kožnih lezij sicer diagnostično jasnih; pri neznačilnih lezijah in na neendemskih območjih pa lišmanija lahko posnema glivične okužbe kože (parakokcidio-mikozo, sporotrihozo, blastomikozo, histoplazmozo), mikobakterijske okužbe (tudi neznačilne), aktinomikozo, sifilis, gobavost, moluske, gnojne okužbe kože (impetigo, furunkel, karbunkel, kožni ognjek), sarkoidozo, tujkov granulom, bradavice, kožni limfom, bazalnocelični ali ploščatocelični karcinom, amelanocitni melanom, kožne metastaze, lupus eritematosus, luska-vico, kronične venske razjede, piodermo gangrenosum ali granulomo anulare. Pri KL lahko pride do sekundarne bakterijske okužbe, s čimer se značilna klinična slika zabriše (10).

Ob sumu na KSL diferencialno diagnostično pomislimo na parakokcidio-mikozo, histoplazmozo, terciarni sifilis, gobavost, tuberkulozo, granulomatozo s poliangiitisom, sarkoidozo, bazalnocelični karcinom, kožni limfom in nosno uporabo kokaina (9, 13).

Zdravljenje

O zdravljenju KL presojava glede na posameznika. Cilj je klinična ozdravitev in ne izkoreninjenje parazita. Približno četrtnina primerov KL se spontano pozdravi, po drugi strani pa pri vseh zdravljenih ne dosežemo popolne odstranitve parazita.

Zdravljenje KL se razlikuje glede na vrsto povzročitelja in težo klinične slike (13).

Nezapleteno obliko KL pri bolniku z ohranjeno imunostjo z eno ali nekaj manjšimi lezijami (manjšimi od 1 cm) na neizpostavljeni koži, ki jo povzroča vrsta, nepovezana s prizadetostjo sluznic, lahko le sledimo in ne uvedemo usmerjenega zdravljenja. Ob vztrajanju ali napredovanju enostavne lezije se lahko poslužimo lokalnega zdravljenja s paromomicinom ali natrijevim stiboglukonatom, krioterapije ali termoterapije; izjemoma zdravimo sistemsko z azoli. Pri termoterapiji lokalno z radiofrekvenčnimi valovi dovajamo toploto (okoli 50 °C), s čimer nastane povrhnja dermalna opeklina, ki se večinoma zaceli brez brazgotine. Pred zdravljenjem je potrebna lokalna anestezija. Za majhne lezije nedavnega nastanka (manj kot tri mesece) pride v poštev krioterapija s tekočim dušikom, pri kateri lahko na mestu zdravljenja ostanejo področja hipopigmentacije. Krioterapijo je treba na dva do tri tedne večkrat ponoviti. Kombinacija natrijevega stiboglukonata, vbrižganega v lezijo, in krioterapije je učinkovitejša kot posamezna vrsta zdravljenja (1, 13–15).

Sistemsko zdravljenje zahtevamo (13):

- okužba z vrstami, ki so povezane s KSL (najpogosteje *L. viannia*),
- več kot štiri lezije, večje od 1 cm,
- lezija, večja od 5 cm,
- podkožni vozlički ali področna limfadenopatija,
- lezije na obrazu, prstih ali spolovilu,
- bolezen pri bolniku z okvarjenim imunskim odzivom,
- neučinkovitost lokalnega zdravljenja ali
- hujše oblike KL, kot so KSL, ponavljajoča se lišmanioza, difuzna ali diseminirana KL.

KL Novega sveta se le redko spontano zaceli. Za sistemsko zdravljenje uporabljamo liposomalni amfotericin B, azole ali miltefosin. Sistemsko zdravljenje je možno

tudi s pentamidinom ali natrijevim stiboglukonatom, vendar se zaradi številnih neželenih učinkov teh zdravil izogibamo (13).

Lezije se celijo več tednov. Cilj zdravljenja je zacelitev rane v 3 mesecih brez ponovitve v naslednjih 6–12 mesecih. Rano je treba dnevno umivati z milom in vodo. V primeru simptomov in znakov sekundarne bakterijske okužbe (bolečina, celulitis okolne kože, gnojen izcedek) je dodatno potrebno antibiotično zdravljenje. Pri lišmanijah, ki lahko povzročajo KSL, je priporočljivo klinično spremljanje še dve leti po zdravljenju KL, saj omogoča hitro ugotovitev in zgodnje zdravljenje napredovanja boleznih v KSL (4, 14, 15).

VISCERALNA LIŠMANIOZA

Sistemska oblika VL (kala-azar, hindujsko črna mrzlica) je med tropskimi boleznimi drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi parazitske okužbe, takoj za malarijo (4). WHO ocenjuje, da je skupno število primerov VL na svetu 50.000–90.000 letno, a jih je večina neprijavljenih. V tabeli 2 navajamo razširjenost povzročiteljev VL in njihov rezervoar.

Klinična slika

Incubacijska doba je v večini primerov dva do šest mesecev, lahko pa od le nekaj tednov do več let. Odvisna je od bolnikove starosti in stanja imunskega sistema ter od vrste para-

zita. Pogosta je asimptomatska okužba, ocenjuje pa se, da za vsak klinično izražen primer obstaja 30–100 subkliničnih okužb (16).

VL lahko poteka na dva načina: kot prikrita okužba ali aktivna bolezen. Ocenjujejo, da prikrita okužba v treh letih napreduje v aktivna bolezen. pri 2–29 % bolnikov. Večina posameznikov s prikrito okužbo nima simptomov, pri določenem deležu pa se lahko pred napredovanjem v simptomatsko bolezen ali spontano razrešitvijo pojavijo subklinični simptomi ali splenomegalija (17). Bolezen se večinoma začne subakutno s pojavom oslabelosti, povišane telesne temperature, hujšanjem in splenomegalijo s hepatomegalijo ali brez. V redkih primerih lahko poteka kot akutno vročinsko stanje s hitrim napredovanjem simptomov. Zaradi zaviralnega delovanja na kostni mozeg, hemolize in hipersplenizma pride do anemije, ki je lahko huda. Anemija je normocitna in normokromna, če ni pridruženo pomanjkanje železa. Ob napredovanju boleznih pride do kaheksije in hipoalbuminemije, ki je lahko vzrok perifernim edemom. Kljub hipoalbuminemiji je zaradi poliklonalne hipergamaglobulinemije pogosto prisotna hiperproteinemija. Pri temnopoltih osebah se lahko razvije hiperpigmentacija toplih delov telesa (od tod ime kala-azar), kar zasledimo predvsem pri osebah indijskega izvora. Levkopenija in anemija se pojavita zgodaj v poteku boleznih,

Tabela 2. Razvrstitev povzročiteljev visceralne lišmanioze in njihov rezervoar (1, 4). L. – *Leishmania*.

Vrsta	Geografska razporeditev	Prenašalec	Rezervoar
<i>L. donovani</i>	Indija, vzhodna Afrika, Kitajska, Pakistan	<i>Phlebotomous</i> spp.	človek, glodavci, mačke
<i>L. infantum</i>	Mediteran, Bližnji vzhod, Severna in podsaharska Afrika, Balkan, Kitajska	<i>Phlebotomous</i> spp.	psi, lisice, oposumi
<i>L. chagasi</i> (<i>L. infantum</i>)	Latinska Amerika	<i>Lutzomyia</i> spp.	psi, lisice, oposumi
<i>L. tropica</i>	Bližnji vzhod, Indija, Južna Evropa, Zahodna Azija	<i>Phlebotomous</i> spp.	človek
<i>L. amazonensis</i>	Brazilija, predel Amazonke	<i>Lutzomyia</i> spp.	glodavci

kasneje pa se pojavi še trombocitopenija, ki skupaj z motnjo v delovanju jeter vodi v nagnjenost h krvavitvam. Večina oseb ima v krvi povišane vrednosti jetrnih transaminaz (4).

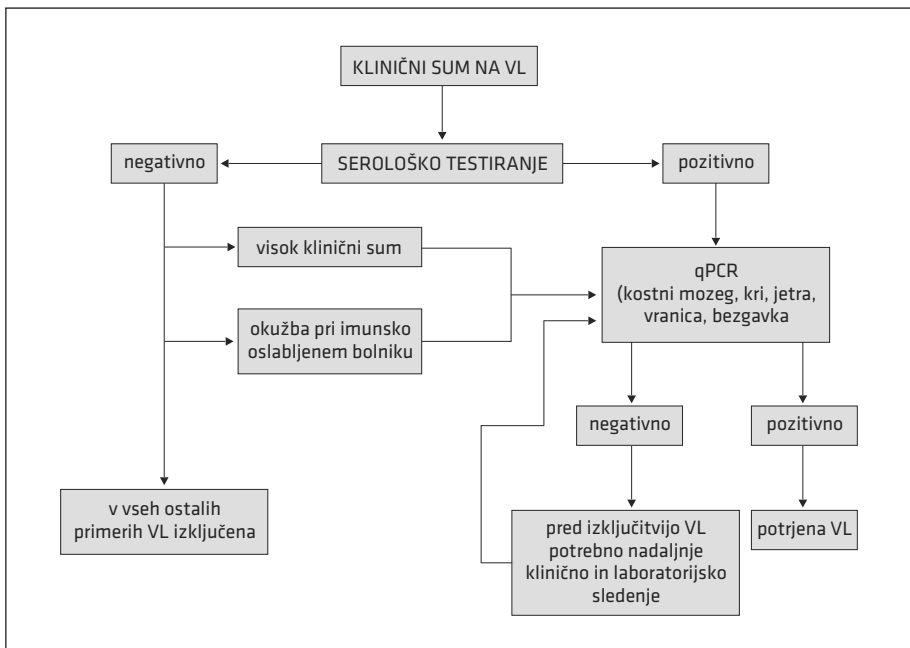
V poteku bolezni lahko pride tudi do razvoja diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Redek zaplet je hemofagocitna limfocitocitoza. S trajanjem bolezni so vedno pogostejše sekundarne okužbe (pljučnica, tuberkuloza, bacilarna in amebna griža, gastroenteritisi, okužbe kože, ošpice, herpes zoster, garje), ki so tudi pomemben vzrok umrljivosti. Poleg sekundarnih okužb bolniki umirajo še zaradi podhranjenosti, hude anemije in krvavitev (4).

Diagnostika

Na VL posumimo na podlagi klinične slike in epidemiološke anamneze. Diagnozo najbolj zanesljivo potrdimo z osamitvijo ali histopatološkim dokazom lišmanij ali

z molekularnim dokazom prisotnosti lišmanij v punktatu ali tkivu. Z dokazom značilnih protiteles si lahko pomagamo v primeru negativnih neposrednih testov za dokazovanje okužbe. Smiselno je hkrati uporabiti več različnih diagnostičnih metod, saj s tem povečamo občutljivost za dokaz okužbe (18).

Najbolj občutljive so molekularne metode. Pri osebah z oslABLJENIM imunskim sistemom (sem sodijo tudi bolniki z visceralno lišmaniozo, ki so sočasno okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV-VL)) je občutljivost seroloških metod manjša, vendar imajo ti bolniki po navadi višje breme parazita, kar poveča občutljivost osamitve iz kulture in molekularnega dokaza parazitove DNA v periferni krvi. Za histopatološko preiskavo, osamitev in molekularni dokaz je najprimernejši vzorec aspirat kostnega mozga, uporabimo pa lahko tudi biopt vranice, jeter ali bezgavke (v primeru limfadenopatije) ali polno kri (18).



Slika 1. Primer možnega diagnostičnega algoritma ob sumu na visceralno lišmaniozo (VL) (18). VL – visceralna lišmanioza, qPCR – kvantitativna verižna reakcija s polimerazo v realnem času (angl. *quantitative real-time polymerase chain reaction*).

Pri vseh osebah s sumom na VL, pri katerih lišmanij ne dokažemo z neposrednimi metodami, je smiselno določiti značilna protitelesa. Od seroloških preiskav v Sloveniji uporabljamo test posredne hemaaglutinacije in prenos western (angl. *western blot*). S serološkimi preiskavami ne moremo razlikovati med aktivno in prebolelo okužbo, saj protitelesa v serumu zaznamo še več let po uspešnem zdravljenju. Visoka raven serumskih protiteles je prisotna tako pri asimptomatski kot pri klinično izraženi VL. Možen diagnostični algoritem ob sumu na VL je prikazan na sliki 1. Možne diferencialne diagnoze VL navajamo v tabeli 3 (18).

Zdravljenje

Nezdravljena VL ima visoko smrtnost (več kot 90%). Za zdravljenje imamo na voljo različne protimikrobne učinkovine. V državah v razvoju sta poglavitna dejavnika pri izbiri cena in dostopnost. Zdravilo prvega izbora v razvitem svetu za zdravljenje VL je liposomalni amfotericin B. Sheme zdravljenja so predstavljene v tabeli 4. Po zaključenem zdravljenju je potrebno nadaljnje sledenje, saj lahko kljub ustreznemu zdrav-

ljenju s časom pride do ponovitve bolezni. Ponovitve bolezni so pogostejše pri osebah z motnjo v delovanju celične imunosti (4). Pri posameznikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, je med zdravljenjem VL potreben razmislek o zmanjšanju imunosupresije, če je to mogoče (18).

Postkalaazarna kožna lišmanioza

Po zdravljenju VL lahko pride do pojava t. i. postkalaazarne KL. Gre za kronične kožne lezije, ki se pojavijo po kliničnem odgovoru na zdravljenje VL, povzročene z *L. donovani*. Kaže se v obliki kroničnih eritematoznih ali hipopigmentiranih papul, ki se lahko razširijo v plake. Diagnozo postavimo z dokazom lišmanij v bioptu kože (19).

Sočasna okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti in visceralno lišmaniozo

Posebnost sočasne okužbe je, da HIV poveča verjetnost za razvoj simptomatske VL in VL pospeši napredovanje okužbe s HIV. Poleg običajne klinične slike lahko pri bolnikih z nizkim številom celic CD4+ pride tudi do prizadetosti neznačilnih mest, kot so

Tabela 3. Diferencialna diagnostika visceralne lišmanioze (18). PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*).

Malarija	Obe bolezni se kažeeta s slabim počutjem, vročino in splenomegalijo. Pri malariji je razvoj simptomov bolj akuten. Diagnozo postavimo s pregledom debele kaplje krvi.
Histoplazmoza	Za akutno histoplazmozo so značilni vročina, oslabelost, hepatosplenomegalija in pancitopenija. Diagnozo postavimo z dokazom antigena v urinu, krvi ali bronhoalveolarnem izpirku oz. z osamitvijo v kulturi ali histopatološko preiskavo.
Amebni jetrni absces	Značilna je nekajtedenska anamneza bolečin v desnem zgornjem kvadrantu trebuha in vročina, dodatno lahko tudi slabo počutje, potenje, hujšanje in neješčnost. Diagnozo postavimo s slikovno diagnostiko.
Shistosomoza	Hepatosplenična shistosomoza vodi v razvoj portalne hipertenzije in splenomegalije. Diagnozo postavimo z dokazom jajčec v blatu, urinu ali tkivu oz. z dokazom značilnih protiteles v krvi.
Limfom	Kaže se lahko z limfadenopatijo, hepatomegalijo ali splenomegalijo, citopenijami, vročino, nočnim potenjem in hujšanjem. Diagnozo postavimo s histopatološko analizo prizadetega tkiva (npr. bezgavke).
Tuberkuloza	Izvenpljučna tuberkuloza lahko prizadene tudi vranico ali jetra. Diagnozo postavimo z dokazom prisotnosti <i>Mycobacterium tuberculosis</i> v prizadetem tkivu (mikroskopijska, kultura ali PCR).

koža, ustna sluznica, prebavila, potrebušnična votlina, pljuča in poprsnični prostor. Zaradi oslabiljenosti imunskega odziva so serološke preiskave pogosto negativne. Zdravilo izbire je liposomalni amfotericin B. Poleg antiparazitskega je ključna čimprejšnja uvedba antiretrovirusnega zdravljenja. Zaradi prizadetosti imunskega sistema so po zaključku zdravljenja pogoste ponovitve VL. Pri posameznikih, ki imajo število celic CD4+ manjše od 200/mm³ krvi, je zaradi visokega tveganja za ponovitev smiselna uvedba sekundarne profilakse z liposomalnim amfotericinom B v odmerku 3–5 mg/kg intravenozno. Odmerek ponavljamo na tri do pet tednov. S sekundarno profilakso nadaljujemo, dokler ni število celic CD4+ vsaj šest mesecev več kot 350/mm³ krvi (20).

ZAKLJUČEK

Lišmanioza je ena izmed zapostavljenih tropskih bolezni, ki je predvsem v nerazvitem svetu še vedno pomemben vzrok povečane umrljivosti. Lahko se okužimo že ob potovanju v sosednje države, zaradi česar jo moramo vedno imeti v mislih kot diferencialno diagnozo različnih bolezenskih stanj.

V prihodnosti si želimo boljši svetovni nadzor nad boleznijo, nadzor vektorske populacije, razvoj učinkovitega in varnega cepiva, vrstno značilne diagnostične metode za uporabo ob bolniku (angl. *point of care*), ki bodo občutljive tudi pri imunsko oslabilih, ter učinkovita in varna, cenovno dostopna, kratkotrajna, peroralna zdravila, tako za zdravljenje kot za profilakso.

Tabela 4. Zdravljenje visceralne lišmanioze (21–23). iv. – intravenozno, im. – intramuskularno, po. – peroralno, HIV-VL – bolniki z visceralno lišmaniozo, ki so s sočasno okuženi s s virusom humane imunske pomanjkljivosti.

	Prva izbira	Druge možnosti
Okužba pri posameznikih z ohranjeno imunostjo	Evropa/Amerika: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg na 24 ur iv., 7 dni Vzhodna Afrika: natrijev stibogluconat 20 mg/kg na 24 ur iv. ali im. + paromomicin 15 mg/kg na 24 ur im., 17 dni Južna Azija: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg iv. na dneve 1–5, 14 in 21	Evropa/Amerika: amfotericin B lipidni kompleks ali amfotericin B deoksiholat Vzhodna Afrika: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg na 24 ur iv., 10 dni samostojno ali miltefosin ^a po. + paromomicin 20 mg/kg na 24 ur im., 14 dni Južna Azija: miltefosin ^a po., 28 dni
Okužba pri imunsko oslabiljenih (npr. HIV-VL)	Evropa/Amerika: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg na 24 ur iv., do skupnega odmerka 40 mg/kg Vzhodna Afrika: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg iv. na dneve 1, 3, 5, 7, 9 in 11 + miltefosin ^a , 28 dni Južna Azija: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg iv. na dneve 1, 3, 5, 7, 9 in 11 + miltefosin ^a , 14 dni	Evropa/Amerika: liposomalni amfotericin B 3 mg/kg na 24 ur iv., 7 dni Vzhodna Afrika: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg iv. na dneve 1–5, 10, 17 in 24 Južna Azija: liposomalni amfotericin B 5 mg/kg iv. na dneve 1–4, 8, 10, 17 in 24
Postkalaazarna kožna lišmanioza	Evropa/Amerika: miltefosin ^a 2,5 mg/kg na 24 ur po., 12 tednov (največji dnevni odmerek 150 mg/dan) Vzhodna Afrika: natrijev stibogluconat 20 mg/kg iv. ali im., 1–2 meseca Južna Azija: miltefosin ^a 2,5 mg/kg na 24 ur po., 12 tednov (največji dnevni odmerek 150 mg/dan)	liposomalni amfotericin B (brez standardiziranega režima odmerjanja, večina poročila o skupnem odmerku ≥ 30 mg/kg)

^a Uporaba je kontraindicirana pri nosečnicah in doječih materah. Pri telesni teži 30–44 kg je odmerek 50 mg na 12 ur, pri telesni teži nad 45 kg pa 50 mg na 8 ur.

LITERATURA

1. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 951–70.
2. WHO: Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 12]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9635-401-419>
3. Zink AR, Spigelman M, Schraut B, et al. Leishmaniasis in ancient Egypt and Upper nubia. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12 (10): 1616–7.
4. Sundar S: Leishmaniasis. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 20e. New York: McGraw Hill; 2018.
5. Iborra S, Solana JC, Requena JM, et al. Vaccine candidates against leishmania under current research. *Expert Rev Vaccines*. 2018; 17 (4): 323–34.
6. Reed SG, Coler RN, Mondal D, et al. Leishmania vaccine development: Exploiting the host-vector-parasite interface. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15 (1): 81–90.
7. Pacheco-Fernandez T, Volpedo G, Gannavaram S, et al. Revival of leishmanization and leishmanin. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 639801.
8. Logar J. Bičkarji krvi in tkiv. In: Logar J, ed. *Parazitologija človeka*. Radovljica: Didakta; 2010. p. 29–37.
9. Bilgic-Temel A, Murrell DF, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: A neglected disfiguring disease for women. *Int J Womens Dermatol*. 2019; 5 (3): 158–65.
10. Gurel MS, Tekin B, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2020; 38 (2): 140–51
11. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (6): 897–908.
12. Linse KP, Bogdan C, Haenssle HA, et al. Mucocutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum* infection. *Acta Derm Venereol*. 2022; 102: adv00748.
13. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96 (1): 24–45.
14. Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, et al. The cure rate after placebo or no therapy in american cutaneous leishmaniasis: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2016; 11 (2): e0149697.
15. Pinart M, Rueda JR, Romero GA, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8 (8): CD004834.
16. Šmid T, Skvarč M. Visceralna lišmanioza – endemična bolezen v Sredozemlju. *Med Razgl*. 2019; 58 (2): 193–202.
17. Hirve S, Boelaert M, Matlashewski G, et al. Transmission dynamics of visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent – A systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10 (8): e0004896.
18. Varani S, Ortalli M, Attard L, et al. Serological and molecular tools to diagnose visceral leishmaniasis: 2-years' experience of a single center in Northern Italy. *PLoS One*. 2017; 12 (8): e0183699
19. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EAG, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3 (2): 87–98.
20. PAHO: Guideline for the treatment of leishmaniasis in the Americas. Second Edition [internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.paho.org/en/documents/guideline-treatment-leishmaniasis-americas-second-edition>
21. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3 (3–4): 98–109.
22. WHO: WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048294>
23. Bern C: Visceral leishmaniasis: Treatment [internet]. Wellesley: UpToDate, Inc.; c2023 [citirano 2023 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-treatment>

Nina Gorišek Miksić¹

Otroška paraliza

Poliomyelitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: otroška paraliza, cepljenje, izkoreninjenje, akutna ohlapna paraliza

Otroška paraliza je zelo nalezljiva bolezen, ki jo povzroča poliovirus. Bolezen sicer poteka pri večini okuženih brez simptomov, vendar se lahko pri manjšem deležu okuženih razvije paralitična oblika bolezni, ki povzroči asimetrično paralizo mišic, tudi dihalnih, kar lahko vodi v trajne paralize in tudi smrt bolnika. V prvi polovici 20. stoletja so se epidemije otroške paralize širile po svetu in tudi v Sloveniji; mnogo bolnikov je potrebovalo mehansko pomoč pri dihanju. Zdravila, ki bi bolezen zdravilo, ni – pomembno je podporno zdravljenje in nato rehabilitacija obolelih. Najpomembnejši napredek v obvladovanju otroške paralize je razvoj učinkovitih cepiv, ki uspešno preprečujeta bolezen. Poznamo Salkovo inaktivirano poliovirusno cepivo in Sabinovo živo oslABLJENO oralno poliovirusno cepivo. Svetovna zdravstvena organizacija si je zadala cilj, da bo bolezen izkoreninila. Dejavnosti so privedle k velikemu znižanju pojavnosti bolezni, vendar bolezen še vedno vztraja v manj razvitih delih sveta, zato je nujno, da ohranjamo in izvajamo vse dejavnosti za visoko precepljenost prebivalstva.

ABSTRACT

KEY WORDS: poliomyelitis, vaccination, eradication, acute flaccid paralysis

Poliomyelitis is a highly contagious disease caused by the poliovirus. The disease is asymptomatic in the majority of infected individuals, although a paralytic form of the disease develops in a smaller proportion of those infected, which results in asymmetric muscle paralysis; respiratory muscles can be involved as well, leading to respiratory failure and death. In the first half of the 20th century a poliomyelitis epidemic spread throughout the world and Slovenia as well, and many patients needed mechanical assistance with breathing. Since there is no cure for the disease, supportive therapy and rehabilitation are of crucial importance. The most important advance in the control of poliomyelitis is the development of effective vaccines that successfully prevent the disease. Salk developed the inactivated poliovirus vaccine and Sabin developed the live attenuated oral poliovirus vaccine. The World Health Organization has committed to the goal of eradicating the disease. The activities have led to a large reduction in the incidence of the disease, but the disease still occurs in less developed parts of the world, so it is imperative that we maintain and implement all activities for high vaccination rates in the population.

¹ Doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med., Klinični oddelek za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; ninamiksic@gmail.com

UVOD

Poliomielitis ali otroška paraliza je zelo nalezljiva virusna bolezen, ki poteka večinoma brez simptomov. Pri manjšem deležu okuženih povzroči akutno ohlapno paralizo mišic, tudi dihalnih, ki se lahko konča smrtno. Otroško paralizo povzročajo poliovirusi, ki spadajo med enteroviruse iz družine *Picornaviridae*. Bolezen povzročajo trije divji tipi poliovirusov. Edini rezervoar virusa je človek. Ime bolezni poliomyelitis izhaja iz grških besed *polios*, kar pomeni sivo, in *myelos*, kar pomeni hrbtenjača.

PATOGENEZA IN KLINIČNA SLIKA BOLEZNI

Poliovirus vstopi v telo skozi usta. Po vstopu v telo se virus razmnožuje v sluznici ust in prebavil, nato pa vstopi v limfno tkivo ter v kri – kar imenujemo viremija – in lahko po krvi okuži osrednje živčevje. V osrednjem živčevju se razmnožuje v motoričnih živčnih celicah sprednjega roga sivine hrbtenjače in možganskega debla, kjer lahko že v nekaj urah povzroči poškodbo ali uničenje živčnih celic. Poliovirusi se izločajo z blatom in se prenašajo fekalno-oralno z umazanimi rokami, lahko tudi z onesnaženimi predmeti ali kapljično. Inkubacijska doba je 2–35 dni, običajno 7–14 dni. Osebe, okužene s poliovirusom, so najbolj kužne 7–10 dni pred nastopom simptomov in po njem, vendar pa so poliovirusi lahko prisotni v blatu še 3–6 tednov (1).

V obdobju pred razvojem cepiv so v okolju s slabimi higienskimi razmerami obolevali predvsem otroci do petega leta starosti, dojenčki v prvih mesecih življenja pa najverjetneje zaradi matrine pasivne zaščite večinoma niso obolevali. V okolju z dobrimi higienskimi razmerami so obolevali enako pogosto otroci in odrasli.

Pri 70 % okuženih poteka bolezen brez simptomov. Pri 25 % poteka bolezen kot blaga, kratkotrajna vročinska bolezen z glavobolom, slabim počutjem, bolečinami v žrelu in drisko (mala bolezen ali aborti-

vna oblika). Pri 5 % okuženih pa virus prizadene živčevje. Pri teh bolnikih se iz male bolezni po nekaj dneh premora (prosto obdobje) razvije serozni meningitis; bolezen torej poteka dvostopenjsko s priso-tnostjo predparalitičnega obdobja. Pri 1 % bolnikov se bolezen nato nadaljuje še v paralitično obliko in razvije se paralitična otroška paraliza. Virus prizadene sprednje rogove hrbtenjačne sivine in povzroči akutno ohlapno asimetrično paralizo mišic (izolirana prizadetost motoričnih živčnih celic) brez senzibilitetnih ali drugih motenj. Prizadetost hrbtenjače se klinično najpogosteje izraža kot asimetrična prizadetost mišic nog.

Glede na mesto okvar ločimo tri klinične oblike otroške paralize, in sicer spinalno (najpogostejša paralitična oblika – 80 %), bulbarno (v 2 %, prizadene možganske živce) ter encefalitično, pogoste pa so kombinacije kliničnih slik (2).

Paralitična bolezen se prične od enega do deset dni po pojavu prvih kliničnih simptomov. Običajno najprej nastopijo hude bolečine v mišicah in ohlapna paraliza mišic, ki napreduje od dva do tri dni, nato napredovanje preneha, kar sovpada s padcem vročine. Prizadetost mišic se pojavlja brez reda, mišična moč pa je lahko le delno (pareza) ali popolno oslABLJENA (paraliza). Po nekaj dneh ali tednih platoja (obdobje poteka bolezenskega stanja brez sprememb) nastopi obdobje obnove, v katerem se približno polovica paralitičnih mišic popravi. V tem obdobju je zelo pomembna fizioterapija. Do izboljšav pride v največji meri v prvih dveh mesecih obnove, vendar so izboljšave možne tudi več mesecev kasneje, vse do enega leta od pričetka bolezni. Ob paralizi mišic se pojavi tudi atrofija mišic, v obdobju rasti pa je pri otrocih pogosto prizadeta tudi rast kosti v predelu paralitične mišice in posledično pride do prikrajšave uda.

Smrtnost bolnikov s paralitičnim poliomyelitisom je 2–5 % pri otrocih in 15–30 % pri odraslih. Najhujši zaplet bolezni je odpoved dihanja zaradi prizadetosti dihal-

nih mišic, redkeje pa se lahko pojavi miokarditis (3). Zdravljenje otroške paralize je podporno, zdravila, ki bi delovala proti temu virusu, ni.

Več desetletij po preboleli bolezni se lahko pri delu prebolevnikov postopoma začnejo pojavljati nove težave, ki jih skupaj imenujemo popoliomielitisni sindrom. Za ta sindrom so značilni napredujoča mišična šibkost, utrujenost že pri majhnih obremenitvah, mišična atrofija, težave pri dihanju in požiranju, motnje spanja, slabša strpnost za nižje temperature in drugi simptomi. Mehanizem nastanka sindroma ni znan (4).

DIAGNOSTIKA OTROŠKE PARALIZE

Pri bolniku s sumom na otroško paralizo lahko dokažemo prisotnost poliovirusa z molekularno preiskavo (verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR)) iz vzorcev blata, krvi, brisa žrela ali možgansko-hrbtenjačne tekočine. Osnovni vzorec je blato, saj se virus izloča z blatom nezvezno dalj časa (od enega do dveh mesecev). Zaradi nezveznega izločanja je treba odvzeti dva vzorca blata vsaj 24–48 ur narazen. Prvi vzorec blata naj bo vzet v največ 14 dneh po nastopu paralize. Če odvzem blata ni mogoč, je nadomestni vzorec tudi bris danke. Preiskavo v Sloveniji opravljajo v Laboratoriju za javnozdravstveno virologijo Nacionalnega inštituta za javno zdravje (1). Pri bolnikih s seroznim meningitisom lahko, sicer redko, dokažemo virus tudi v možgansko-hrbtenjačni tekočini, prav tako pa ga lahko v času viremije (med tretjim in petim dnevom po okužbi) dokažemo v krvi, vendar dokaz virusa v tem obdobju bolezni nima kliničnega pomena (5).

Osamitev in gojenje virusa na celični kulturi se v diagnostiki otroške paralize rutinsko ne uporabljata.

ZGODOVINA OTROŠKE PARALIZE

Že nekatere slike iz starega Egipta najverjetneje prikazujejo otroško paralizo. Prikazujejo otroke z izmaličenimi okončinami, ki hodi-

jo s pomočjo palic. Prvi klinični opis bolezni je kot prizadetost spodnjih udov pri otrocih zapisal angleški zdravnik Michael Underwood leta 1789. Otroško paralizo je prvi prepoznal nemški ortoped Jacob Heine leta 1840; nato so leta 1907 bolezen poimenovali Heine-Medinova bolezen. Prva poročila o epidemijah otroške paralize v Evropi segajo v zgodnje 19. stoletje, prvi izbruh v ZDA pa je bil zabeležen leta 1843. Leta 1905 je Wickman ugotovil, da je poliomieltitis nalezljiva bolezen, nato pa je leta 1909 avstrijski zdravnik in imunolog Karl Landsteiner z Erwinom Popperjem odkril poliovirus (6, 7).

V prvi polovici 20. stoletja so se epidemije poliomieltisa širile po Evropi, ZDA in drugod po svetu. Postajale so vse obsežnejše in povprečna starost obolelih se je višala. Zaradi višje starosti ob prvi okužbi je bila klinična slika hujša in smrtnost višja. Izbruhi bolezni so se pojavljali na severni polobli vsako poletje in jesen, v tropskem pasu pa ni bilo prepoznavnega vzorca. V ZDA je epidemija dosegla višek leta 1952, ko je s paralično obliko bolezni obolelo več kot 21.000 ljudi, umrlo pa jih je več kot 3.000.

V Sloveniji se je bolezen prvič pojavila leta 1946, epidemije otroške paralize pa so bile v letih 1956, 1957 in 1958. Tedaj je zbolelo 393 oseb, umrlo pa jih je 41. Leta 1956 so na Infekcijski kliniki v Ljubljani zdravili kar 251 bolnikov s poliomieltisom. Številni bolniki so potrebovali mehansko pomoč pri dihanju, za kar so se posluževali železnih pljuč (angl. *iron lung*). V času epidemije leta 1956 so osebe in študenti višjih letnikov medicine s predihovalnimi baloni (angl. *artificial manual breathing unit*, AMBU) ročno predihavali bolnike (7).

Ker zdravlja za zdravljenje otroške paralize ni, je pomembno podporno zdravljenje in kasneje rehabilitacija. Pomemben napredek v oskrbi bolnikov z ohromelostjo dihalnih mišic je bil razvoj železnih pljuč leta 1927, prve naprave za mehansko predihavanje

v obliki železne komore, ki je delovala na podlagi negativnega tlaka. Zelo pomembno vlogo v zdravljenju posledic otroške paralize pa je imela fizioterapija. V Sloveniji je bila tedaj osrednja ustanova za rehabilitacijo Bolnica za predšolsko invalidno mladino v Stari Gori pri Novi Gorici, kjer so v letih 1952–1962 zdravili 200 otrok s posledicami otroške paralize. Povprečen čas rehabilitacije otrok z otroško paralizo je bil leto dni. Zadnja epidemija otroške paralize pri nas je bila leta 1978. Obolelo je devet otrok iz šestih različnih občin, večinoma nepopolno cepljenih ali necepljenih, in sicer osem, starih manj kot šest let, in en, star 12 let (7).

Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) je leta 2002 razglasila Evropo za območje brez otroške paralize.

PREPREČEVANJE BOLEZNI

Najpomembnejši napredek v obvladovanju otroške paralize je razvoj učinkovitih cepiv v letih 1952 in 1956. Pomemben korak na poti k razvoju cepiva je bila najprej uspešna kultivacija virusa na človeškem tkivu leta 1949, za kar so John Enders, Thomas Weller in Frederick Robbins prejeli Nobelovo nagrado. Kmalu za tem je Jonas Salk leta 1952, po več letih neuspehov, razvil prvo učinkovito cepivo proti poliomielitisu, in sicer inaktivirano poliovirusno cepivo (angl. *inactivated polio vaccine*, IPV). Cepivo je leta 1953 sprva preizkusil na sebi in svojih družinskih članih, naslednje leto na 1,6 milijonov otrok, nato leta 1955 objavil izsledke učinkovitosti cepljenja in cepivo je takoj prejelo dovoljenje za rabo. Slaba stran proizvodnje IPV je bila, da je bilo za proizvodnjo zadostne količine cepiva treba žrtvovati veliko število opic. Le dve leti kasneje, leta 1957, je Albert Sabin razvil oralno poliovirusno cepivo (angl. *oral polio vaccine*, OPV), ki je vsebovalo žive oslabiljene seve vseh treh tipov poliovirusov. OPV je imelo prednost v lažjem

načinu aplikacije (kapljice, ki jih lahko zaužijejo otroci tudi s kocko sladkorja), daljšem trajanju zaščite in razvoju tako sistemske kot tudi lokalne sluznične odpornosti ter je kmalu nadomestilo IPV (7, 8).

Obe cepivi sta zelo učinkoviti, vendar se ob cepljenju z OPV lahko izjemno redko razvije cepljenju pridružena paralična oblika otroške paralize (angl. *vaccine-associated paralytic polio*, VAPP). Gre za zelo redek stranski učinek ob cepljenju z OPV, ki vsebuje živ oslabiljen virus. V okolju, kjer je stopnja zaščite prebivalstva manjša, lahko pride do mutacije oslabiljenega cepilnega seva virusa v bolj virulentno obliko virusa in ta nato povzroči bolezen, enako otroški paralizi. Bolezenski znaki so torej enaki kot ob okužbi z divjim virusom, le da je bolezen sprožil cepilni sev virusa. VAPP se pogosteje pojavi pri starejših od 18 let in pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo. Pogostost pojavljanja VAPP je bila pri otrocih 1 na 750.000 prvih odmerkov OPV ter 1 na 6,9 milijonov ponovljenih odmerkov OPV. Bolj virulenten cepilni sev poliomielitisa se lahko pojavi ob uporabi OPV v populaciji, kjer je stopnja precepljenosti nizka, ali pri osebah, ki so imunsko oslabele. Zaradi VAPP se v večini držav na svetu sedaj uporablja IPV (9).

Po uvedbi cepljenja je incidenca poliomielitisa izrazito upadla. Leta 1988, ko je bilo v svetovnem merilu letno še vedno okoli 350.000 primerov bolezni, si je WHO postavila cilj, da se otroška paraliza do leta 2000 izkorenini (7, 9). Tega cilja še nismo dosegli.

Cepljenje je v Sloveniji leta 1964 postalo obvezno. Od leta 2003 v Sloveniji cepijo otroke vseh starostnih skupin z IPV.

OTROŠKA PARALIZA V SVETU IN IZKORENINJENJE BOLEZNI

Najučinkovitejši način preprečevanja otroške paralize je vzdrževanje visokega deleža cepljenih v skupnosti. WHO je leta 1988 pričela z akcijo izkoreninjenja otroške para-

lize. Osnovali so Globalno iniciativo za izkoreninjenje otroške paralize (Global Polio Eradication Initiative). Strategija iniciative temelji na dveh dejavnostih, in sicer na cepljenju in nadzoru nad boleznijo. Medtem ko je otroška paraliza, povzročena z divjim poliovirusom tipa 2, izkoreninjena od leta 1999, se divji poliovirus tipa 1 in tipa 3 še pojavljata. Leta 2021 sta bili ugotovljeni le še dve okužbi z divjim poliovirusom tipa 1, po ena v Afganistanu in ena v Pakistanu.

V letu 2022 pa smo bili ponovno priča več pojavom virusa; potrdili so 19 okužb z divjim poliovirusom tipa 1 in kar 223 primerov cepilnega seva virusa (v 93 % je bil to cepilni sev 2) v 15 državah, kar kaže na upadli delež precepljenosti prebivalstva. Ob uporabi OPV se namreč lahko ob nezado-

stni precepljenosti prebivalstva paradoksnno poveča kroženje cepilnega seva virusa in posledično se lahko poveča tudi pojavnost VAPP. Zaradi tega je cilj Globalne iniciative za izkoreninjenje otroške paralize, da se preide zgolj na uporabo IPV v vseh državah in predvsem, da se zagotavlja visoka raven precepljenosti v vseh državah sveta (10–12).

ZAKLJUČEK

Ponovni porast primerov otroške paralize v letu 2022 je močan opomnik, da bolezen ni izkoreninjena in da moramo še naprej izvajati vse dejavnosti za ohranjanje visoke precepljenosti populacije (več kot 95 %), saj se le tako ubranimo hude ter pohabljaljoče bolezni, za katero ni zdravila (13).

LITERATURA

1. NIJZ: Otroška paraliza [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2022 [citirano 2023 Mar 7]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/otroska-paraliza-poliomielitis/>
2. Čižman M. Otroška paraliza. In: Tomažič J, Strle F, eds. Infekcijske bolezni. 1. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo; 2014/2015. p. 229–30.
3. Estivariz CF, Link-Gelles R, Shimabukuru T: Chapter 18: Poliomyelitis [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Mar 7]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/polio.html>
4. Sáinz MP, Pelayo R, Laxe S, et al. Describing post-polio syndrome. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022; 37 (5): 346–54
5. Mehndiratta MM, Mehndiratta P, Pande R. Poliomyelitis: Historical facts, epidemiology, and current challenges in eradication. *Neurohospitalist*. 2014; 4 (4): 223–9.
6. Eggers HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949). *J Virol*. 1999; 73 (6): 4533–5.
7. Schincariol M, Savić J, Zupanič Slavec Z. Ali je otroška paraliza pozabljena bolezen? *Zdrav vest*. 2016; 85 (2): 99–108.
8. Baicus A. History of polio vaccination. *World J Virol*. 2012; 1 (4): 108–14.
9. WHO: A crippling and life-threatening disease [internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [citirano 2023 Mar 7]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-polio-vaccination>
10. Hampton LM, Farrell M, Ramirez-Gonzalez A, et al. Cessation of trivalent oral poliovirus vaccine and introduction of inactivated poliovirus vaccine – worldwide, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65 (35): 934–8
11. Lopalco PL. Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication. *Epidemiol Infect*. 2017; 145 (3): 413–9.
12. ECDC: Update on the polio situation in the EU/EEA and the world [internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; c2023 [citirano 2023 Mar 7]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-polio-situation-eueea-and-world>
13. Castilletti C, Capobianchi MR. Polio is back? The risk of poliomyelitis recurrence globally, and the legacy of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 29 (4): 414–6.

Matija Jager¹, Rajko Saletinger²

Shistosomoza

Schistosomiasis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: schistosoma, prazikvantel, srbež plavalcev, sindrom Katayama, okvara organov

Shistosomoza je ena najpogostejših tropskih bolezní, ki ima na endemičnih območjih velik vpliv na socio-ekonomske in zdravstvene razmere. Pri človeku lahko bolezen povzroči sedem vrst krvnega metljaja iz rodu *Schistosoma*. Razširjena je po tropskem in subtropskem pasu, občasno pa se pojavijo izbruhi tudi v ekonomsko razvitejših državah. Krvni metljaji za svoj življenjski krog potrebujejo vmesnega gostitelja (določene vrste sladkovodnih polžev) in končnega gostitelja (različne skupine sesalcev). Človek se lahko okuži s krvnimi metljaji ob dejavnostih v stoječi sladki vodi, pri čemer lahko vstopajo v telo celo skozi nepoškodovano kožo. Klinična slika shistosomoze poteka v treh obdobjih: makulopapulozni izpuščaj na mestu vdora, sindrom Katayama in kronična shistosomoza, ko so prizadeti nekateri notranji organi, še posebej prebavni trakt ter sečila in spolovila. Zdravilo izbora za shistosomozo je prazikvantel. Učinkovitih cepiv proti shistosomozi še nimamo, z različnimi ukrepi pa lahko čim bolj preprečujemo širjenje krvnega metljaja v naravi.

ABSTRACT

KEY WORDS: schistosoma, praziquantel, swimmer's itch, Katayama syndrome, organ failure

Schistosomiasis is one of the most common tropical diseases. It has a big influence on different socio-economic and healthcare conditions in endemic places. Human schistosomiasis can be caused by seven species of blood flukes from the genus *Schistosoma*. It is spread in tropical and subtropical areas, although sometimes the disease emerges in economically more developed countries. To finish their life cycles, blood flukes need an intermediate host (certain species of freshwater snails), and a final host (several groups of mammals). A person comes in contact with schistosomes by performing outdoor freshwater activities, whereby schistosomes can enter the body even through intact skin. Schistosomiasis has three phases. Firstly, patients present with a maculopapular rash at the area of skin penetration and infection. The second phase is Katayama syndrome, and the third phase, chronic schistosomiasis, occurs when the parasite affects different organs, especially the gastrointestinal and urogenital tract. The therapy of choice for schistosomiasis is praziquantel. We do not yet have effective vaccines against schistosomiasis, but various measures can be taken to prevent the spread of schistosomiasis in nature as much as possible.

¹ Matija Jager, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; matija.jager@kclj.si

² Asist. dr. Rajko Saletinger, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Shistosomoza, znana tudi pod imenom bilharzioza, je parazitska bolezen, ki jo povzročajo krvni metljaji iz rodu *Schistosoma* (S). Poznamo 21 različnih vrst shistosom, pri človeku jih bolezen povzroča sedem. Tri najpogostejše so *S. mansoni*, *S. haematobium* in *S. japonicum*, nekoliko manj pogoste pa *S. intercalatum*, *S. malayensis*, *S. mekongi* in *S. guineensis* (1). Bolezen je leta 1851 prvič opisal Theodor Bilharz (od tod izvira tudi poimenovanje boleznih bilharzioza), se pa omembe parazitov pojavljajo že v starodavnih egipčanskih zapisih. Jajčeca metljaja so našli v egipčanskih mumijah izpred 3.000 let, pa tudi v ohranjenih truplih na Kitajskem izpred več kot 2.000 let (2).

Je ena izmed najpogostejših tropskih boleznih. Spada v skupino t. i. zapostavljenih tropskih boleznih, kar pomeni, da ji v svetovnem merilu ne posvečamo dovolj pozornosti, čeprav ima hude posledice. Poleg okvare zdravja posameznika in obremenitve zdravstvenih sistemov ima velik vpliv tudi na socialne in ekonomske razmere prizadetih skupnosti. S krvnim metljajem pogosto pridejo v stik tudi popotniki na endemičnih območjih, ki proti bolezni še nimajo razvite imunosti in lahko večkrat razvijejo akutno obliko bolezni (2, 3).

ŽIVLJENJSKI KROG SHISTOSOME

Življenjski krog glavnih vrst krvnih metljajev je zelo podoben in se razlikuje predvsem v vrsti vmesnega gostitelja ter v mestu odlaganja jajčec v končnem gostitelju. Vmesni gostitelji krvnih metljajev so različni polži družine *Pomatiopsidae*, ki prebivajo v sladki vodi na endemičnih območjih.

Življenjski krog krvnih metljajev bi lahko v grobem razdelili na šest stopenj (2):

- Cerkarija oz. larva: Larva je nalezljiva oblika, ki prosto plava v vodi, njen cilj pa je poiskati končnega gostitelja. V končnega gostitelja prodre skozi kožo (lahko tudi skozi nepoškodovano), pri čemer ji pomagajo močan rep in izločki žlez v področju glave. Larva lahko v vodi preživi le 24–48 ur.

- Shistosomula: Po vdoru v telo končnega gostitelja shistosomula do nekaj dni preživi v koži, nato pa po venskem in limfatičnem obtoku potuje do pljuč. Tam se dodatno razvija tri do deset dni in postaja vse bolj podobna odraslemu metljaju. Po arterijskem sistemu nato del parazitov potuje do jeter, kjer se konča razvoj v moško ali žensko obliko odraslega metljaja. Paraziti, ki ne pripotujejo do pljuč, se ujamejo v ostala tkiva in organe.
- Odrasli metljaj: V jetrih se prične parjenje, nato pa odrasli krvni metljaji potujejo do končnega organa, kjer odlagajo jajčeca. *S. haematobium* potuje do venskega pleteža sečil in spolovil, medtem ko vsi ostali za človeka patogeni krvni metljaji potujejo do mezenteričnega venskega pleteža. Odrasli krvni metljaji lahko v človeku živijo več let, v nekaterih primerih tudi 30.
- Jajčeca: Jajčeca prehajajo v svetlino črevesa oz. sečil s pomočjo lastnih encimov, vnetnega odziva gostitelja (granulomatozno vnetje) in peristaltičnega gibanja organov. Približno 50 % jajčec ostane ujetih v različnih delih telesa in se ne izloči. Ta del življenjskega kroga je v glavnem odgovoren za razvoj sindroma Katayama.
- Miracidij: Ko se jajčece izloči iz telesa gostitelja in pride v stik s sladko vodo, se približno po dvanajstih urah iz njega izleže miracidij. Ta v vodi poišče in okuži vmesnega gostitelja (vodnega polža).
- Primarna sporocista: Znotraj polža se miracidij preoblikuje v primarno sporocisto, ki se prične nespolno razmnoževati v sekundarne sporociste, razvijejo se larve, ki se izločijo v vodo. Naenkrat se iz posameznega polža lahko izloči na stotine ali celo tisoče larv.

EPIDEMIOLOGIJA

Človek se s krvnim metljajem lahko okuži ob neposrednem stiku s svežo sladko vodo, kjer živijo polži, ki so rezervoar za larve krvnih metljajev. Sicer se lahko človek

okuži tudi v slanih vodah z drugimi vrstami krvnih metljajev, vendar te povzročajo le samoomejujoče kožne težave.

S. haematobium je endemična v Afriki in na Srednjem vzhodu. *S. S. mansoni* se lahko okužimo prav tako v Afriki in na Srednjem vzhodu, pa tudi v Južni Ameriki in na Karibskem otočju. *S. japonicum* najdemo na Kitajskem, Filipinih in v Indoneziji, *S. intercalatum* je prisotna v Afriki, *S. mekongi* pa v Jugovzhodni Aziji. Povzetek endemičnih območij natančneje prikazuje tabela 1.

Krvni metljaj naj bi bil prisoten v približno 78 državah, možni okužbi je izpostavljenih kar 800 milijonov ljudi. Čeprav je shistosomoza večinoma omejena na tropska in subtropska področja, se primeri izbruhov pojavljajo tudi v ekonomsko naprednejših predelih južne Evrope. Leta 2013 so tako opazili izbruh shistosomoze na Korziki. Kljub široki razširjenosti se 80–90 % primerov bolezni še vedno pojavlja v državah podsaharske Afrike (2).

Možnost za okužbe je največja na podeželju, saj v mestnih okoljih primanjkuje svežih voda, ki so potrebna za razmnoževanje za krvne metljaje pomembnih polžev. Pred okužbo pa smo v Afriki varni ob stiku z vodo nad 1.800 m nadmorske višine, saj prenizka temperatura vode ne omogoča razmnoževanja krvnih metljajev v vodnih polžih (1). Velik vpliv na širjenje bolezni imajo človeški

posegi v naravo. Z gradnjo jezov in spreminjanjem strug vodotokov se ustvarjajo nova potencialna mesta za razmnoževanje polžev. Pomemben rezervoar polžev so npr. riževa polja.

Točno incidenco in prevalenco shistosomoze je težko oceniti, po nekaterih projekcijah naj bi bilo po svetu okuženih okrog 250 milijonov ljudi. Krvni metljaji naj bi letno povzročili 280.000–500.000 smrti po vsem svetu, še več ljudi pa ima zaradi okužbe z njimi dolgotrajne zdravstvene težave (1, 2, 4, 5).

KLINIČNA SLIKA IN PATOFIZIOLOGIJA BOLEZNI

Shistosomoza večina okuženih preboleva asimptomatsko, lahko pa povzroča širok nabor neznanih simptomov in znakov. Ti so odvisni od življenjskega kroga parazita znotraj človeka in mesta končne naselitve odraslega metljaja. Stopnja parazitemije je odvisna od števila cercarij, ki povzročijo okužbo, saj se metljaj v človeškem telesu ne razmnožuje. Večja kot je parazitemija, težji je potek bolezni (2). Shistosomoza lahko glede na klinični potek delimo na akutno in kronično obliko. Akutni obliki shistosomoze sta izpuščaj in sindrom Katayama, med kronične oblike pa uvrščamo prebavno, jetrno, genitourinarno in pljučno shistosomozo ter nevroshistosomozo (1, 2, 5).

Tabela 1. Vrsta krvnega metljaja in pripadajoče endemično področje (1). *S.* – *Schistosoma*.

Vrsta krvnega metljaja	Endemična področja
<i>S. mansoni</i>	podсахarska Afrika, zahodni del Južne Amerike (predvsem deli Brazilije) in južni Karibski otoki
<i>S. haematobium</i>	podсахarska Afrika, Srednji vzhod ob rekah Evfrat in Tigris ter južni deli Arabskega polotoka
<i>S. japonicum</i>	porečje reke Jangce na Kitajskem, južni in vzhodni filipinski otoki in otok Sulawezi v Indoneziji
<i>S. intercalatum</i> in <i>S. guineensis</i>	države osrednje Afrike (Gabon, Kamerun, Kongo)
<i>S. mekongi</i>	porečje reke Mekong
<i>S. malayensis</i>	Malezijski polotok

Srbeč makulopapulozen izpuščaj

Izpuščaj, poimenovan tudi srbež plavalcev, se lahko pojavi od nekaj ur do enega tedna po prvem stiku s parazitom. Je posledica imunskega odziva na krvne metljaje v koži in podkožju. Tak izpuščaj najpogosteje razvijejo popotniki, ki so prvič v stiku s krvnimi metljaji, se pa pogosto zgodi, da izpuščaja niti ne opazijo (1, 2).

Akutni shistosomski sindrom oz. sindrom Katayama

Od tri do šest tednov po okužbi se lahko pojavi drugo obdobje bolezni z oslabeledostjo, vročino, mrzlico, intenzivnejšim potenjem, glavobolom, bolečinami v mišicah, suhim kašljem, krvavo drisko, hepatosplenomegalijo, bolečinami v trebuhu, koprivnico, angioedemom in povečanimi bezgavkami. Pri sindromu Katayama gre za sistemsko preobčutljivostno reakcijo v času, ko pričnejo odrasli metljaji izločati jajčeca in se poveča količina parazitskih antigenov, na katere se odzove imunski sistem. Ni nujno, da so prisotni vsi simptomi, odsotna je lahko tudi vročina. V tem obdobju lahko z laboratorijskimi preiskavami krvi dokažemo eozinofilijo in povišano število protiteles IgE (1, 2).

Kronične oblike shistosomoze

Kronična oblika nastane po nekaj mesecih, če okužbe ne zdravimo. Gre za granulomatozno vnetje v področjih naselitve jajčec. Simptomi, znaki in resnost bolezni so povezani z vrsto metljaja, številom ujetih jajčec in njihovo razporeditvijo po telesu, trajanjem okužbe in z imunskim odzivom gostitelja. Pri kroničnih oblikah so lahko spremembe nepovratne. Poleg znakov prizadetosti omenjenih organov so v sklopu kronične shistosomoze prisotni tudi nekateri splošni simptomi, kot so motnje spomina in učenja, manjša telesna zmogljivost in kronične bolečine. Pri otrocih lahko pride do slabšega prehranjevanja in nepravilnosti pri rasti (1, 2, 5, 6). Povzetek simptomov in znakov natančneje prikazuje tabela 2.

Črevesna shistosomoza

Črevesno shistosomozo povzročajo *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. guineensis*, *S. malayensis* in *S. mekongi*. Kaže se z bolečinami v trebuhu, drisko ali zaprtjem, prisotnostjo krvi v blatu in slabokrvnostjo. Kronično vnetje črevesa zaradi odziva na jajčeca lahko privede do hiperplazije in polipoze črevesa, lahko celo do predrtja črevesne stene (1, 2).

Jetrna shistosomoza

Jetrno shistosomozo prav tako povzroča zgoraj navedenih šest vrst krvnih metljev. Praviloma gre za okužbo z večjo parazitomijo. Zadrževanje jajčec v jetrih privede do periportalne fibroze, portalne hipertenzije in razvoja varic požiralnika in želodca. Sočasna okužba z virusi hepatitisa lahko pospeši razvoj bolezni. Pri jetrni shistosomozni so preiskave testov jetrnega delovanja običajno v referenčnih območjih (2).

Genitourinarna shistosomoza

Genitourinarna shistosomoza, ki jo povzroča *S. haematobium*, se kaže s kroničnim vnetjem sečil in spolovil in lahko privede do hematurije, kalcifikacij mehurja, fibroze in zapore sečil, hidronefroze in celo do ledvične odpovedi. Ob vnetju rodil lahko vodi tudi do neplodnosti. *S. haematobium* deluje kancerogeno, zato lahko kronična okužba privede do razvoja ploščatoceličnega karcinoma mehurja (2). Raziskave so pokazale tudi, da naj bi bile ženske z okužbo s *S. haematobium* zaradi vnetja spolovil in okrnjene zgradbe epitelijskega tkiva bolj dovzetne za okužbo s HIV (2). Moški, ki so okuženi s HIV in imajo genitourinarno shistosomozo, naj bi imeli večjo verjetnost za nadaljnji prenos okužbe s HIV (2).

Pljučna shistosomoza

Pljučna shistosomoza se lahko pojavi v zgodnjem poteku bolezni s povratnimi spremembami, kronična nepovratna oblika pa se razvije predvsem pri bolnikih z jetrno

shistosomozo in razvitimi portosistemskimi kolateralami, ki omogočajo migracijo jajčec v pljučne arteriole, kjer povzročajo embolizacijo in vodijo v nastanek pljučne hipertenzije in pljučnega srca (1).

Nevroshistosomoza

Nevroshistosomoza je redka, vendar zelo resna oblika kronične shistosomoze. V sklopu prizadetosti osrednjega živčevja lahko pride do pojava transverznega mielitisa, sprememb v možganih, epileptičnih napadov in paralize (1).

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA

Zaradi številnih neznačilnih simptomov in znakov shistosomoze je v diferencialni diagnostiki širok nabor drugih bolezenskih stanj. Podobne težave lahko povzročajo akutna vročinska stanja, kot so malarija, tifus in leptospiroza. Ob pojavu eozinofilije lahko pomislimo tudi na okužbo z nekaterimi drugimi paraziti. Hematurija je lahko posledica druge bolezni ledvic, bolečina v trebuhu je lahko posledica pankreatitisa, žolčnih kamnov in mnogih drugih patoloških stanj organov trebušne votline (6).

DIAGNOSTIKA

Do 60 % bolnikov s sindromom Katayama ima v krvni sliki prisotno eozinofilijo. Vrednost eozinofilije je odvisna od obdobja, trajanja in resnosti bolezni. Raziskave so pokazale, da ugotavljanje eozinofilije ni učinkovita preiskava za presečno testiranje populacije, je pa v pomoč pri diagnostiki simptomatskih bolnikov (1). Pri bolnikih s shistosomozo lahko opazimo tudi slabokrvnost zaradi krvavitve v prizadeta prebavila in sečila ter trombocitopenijo. Pri prizadetosti jeter laboratorijski testi jetrnega delovanja pogosto ne kažejo večjih odstopanj od referenčnih vrednosti (1, 6).

Pri ugotavljanju obsega sprememb v sklopu shistosomoze so nam lahko v pomoč slikovne preiskave. Z UZ, CT ali MR lahko ocenjujemo spremembe na jetrih (stopnja periportalne hipertenzije in drugo). Pri pregledu sečil lahko UZ uporabimo za prikaz nepravilnosti v stenah sečil, ki nastanejo zaradi granulomskega vnetja in povzročajo zaporo ter posledično hidronefrozo (1).

Okužbo s krvnim metljajem lahko neposredno potrdimo z dokazom jajčec z mikroskopskim pregledom blata in/ali seča, kar je tudi najbolj zanesljiva diagnoza.

Tabela 2. Simptomi in znaki shistosomoze glede na stopnjo bolezni.

Oblika shistosomoze	Simptomi in znaki
Akutni obliki	
srbež plavalcev	makulopapulozni izpuščaj
sindrom Katayama	oslabelost, vročina, mrzlica, intenzivnejše potenje, glavobol, bolečine v mišicah, suh kašelj, krvava driska, hepatosplenomegalija, bolečine v trebuhu, koprivnica, angioedem, povečane bezgavke, eozinofilija
Kronične oblike	
črevesna shistosomoza	bolečina v trebuhu, driska, zaprtje, kri v blatu, slabokrvnost
jetrna shistosomoza	periportalna fibroza, portalna hipertenzija, varice požiralnika in želodca
genitourinarna shistosomoza	hematurija, kalcifikacija mehurja, fibroza in zapora sečil, hidronefroza, ledvična odpoved, neplodnost
pljučna shistosomoza	embolizacija, pljučna hipertenzija, pljučno srce
nevroshistosomoza	transverzni mielitis, spremembe v možganih, epileptični napadi, paraliza

Po nekaterih podatkih se mora za dokaz jajčec dnevno izločiti vsaj 3.000 jajčec, kar se običajno prične šele 6–12 tednov po okužbi ob dovolj veliki parazitemiji. Dokaz jajčec v blatu in seču torej ni primerna metoda za diagnostiko shistosomoze pri bolnikih v akutni stopnji okužbe in pri tistih z blago okužbo (2, 6).

Neposredno lahko dokažemo prisotnost antigenov ali DNA krvnih metljajev v krvi, seču ali blatu okužene osebe. Ločimo dve vrsti antigenskih testov. Prva skupina zaznava pozitivno nabite antigene – t. i. krožeči katodni antigen (angl. *circulating cathodic antigen*, CCA) – ki jih lahko dokazujemo v seču in serumu. CCA imajo nekoliko slabšo občutljivost, zato so bolj kot za dokazovanje okužbe pri popotnikih ali na področjih z nizko prevalenco bolezni primerni za presejalno testiranje na endemičnih območjih. Druga skupina antigenskih testov zaznava negativno nabite antigene – t. i. krožeči anodni antigen (angl. *circulating anodic antigen*, CAA). CAA so občutljivejši in so v eksperimentalnih pogojih zaznali prisotnost že enega parazita v gostitelju. Njihova slabost je višja cena v primerjavi s prvo skupino testov (2, 6).

Dokaz parazitske DNA je visoko občutljiva in specifična metoda. DNA lahko dokazujemo v krvi, slini, seču ali blatu, v nekaterih primerih tudi v nožničnem izpirku (1, 2).

Ker sta pri okužbi s *S. haematobium* pogosti hematurija in proteinurija, se lahko za opredeljevanje prevalence okužbe na določenem področju uporablja sečni listič, s katerim dokazujemo prisotnost mikrohematurije. Preiskava ima 90-% občutljivost (2, 6).

Posredno lahko okužbo dokazujemo s serološkim testiranjem, ki je primerno pri simptomatskih osebah, ki izločajo zelo malo ali sploh ne izločajo jajčec (npr. popotniki). Prva protitelesa se pričnejo tvoriti približno štiri do sedem tednov po okužbi, serokonverzija pa je prisotna tri mesece po okužbi. Serološko testiranje ni primerno za

diagnostiko akutnih okužb pri osebah, ki živijo na endemičnih območjih, saj z njim ne moremo razlikovati med preteklo in morebitno sedanjo okužbo (protitelesa so lahko prisotna še leta po bolezni) (2, 5, 6).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje srbeža plavalcev je simptomatsko, po navadi izgine sam v nekaj dneh. V preteklosti je bilo več poskusov zdravljenja shistosomoze z različnimi zdravili, ki pa bodisi niso bila dovolj učinkovita, se je nanje razvila odpornost ali pa so imela hude neželene stranske učinke. Kot zdravilo izbora se je v 70. letih 20. stoletja uveljavil prazikvantel. Ta naj bi povzročal razgradnjo zunanje plasti parazita, z delovanjem na kalcijeve kanalčke pa naj bi povzročal tudi mišično paralizo metljaja. Prazikvantel ima več ugodnih lastnosti: deluje proti vsem trem glavnim vrstam krvnih metljajev, lahko ga dajemo peroralno in je cenovno ugoden. Njegova pomanjkljivost je, da ne deluje na nedozorele oblike parazita in ne preprečuje ponovne okužbe, zato je uspešnost zdravljenja na endemičnih območjih slabša. Obstajajo tudi skrbi, da bi zaradi široke uporabe zdravila in primarne odpornosti nezrelih oblik nanj prišlo do pojavljanja odpornosti proti prazikvantelu (2).

Odmerek prazikvantela za zdravljenje okužb, povzročenih s *S. haematobium*, *S. mansoni* ali *S. intercalatum*, je 40 mg/kg telesne teže v enem ali dveh deljenih odmerkih, za zdravljenje okužb s *S. japonicum* in *S. mekongi* pa 60 mg/kg telesne teže v enem ali dveh deljenih odmerkih. Po nekaterih podatkih je od dva do šest tednov po prvem odmerku prazikvantela koristna ponovitev enakega odmerka, s katerim uničimo parazite, ki v času prvega odmerka še niso bili dozoreli (7).

Predmet nadaljnjih raziskav je tudi starejše zdravilo oksaminikin, ki sicer učinkuje le proti *S. mansoni*, zaradi česar je cilj odkriti učinkovine na podobni osnovi, ki bi delovale proti vsem vrstam krvnih metljajev (2).

Proti krvnim metljajem uspešno delujejo tudi artemizininski preparati, ki jih uporabljamo za zdravljenje malarije. Težava uporabe omenjenih zdravil je možnost razvoja odpornosti plazmodijev, če bi z njimi pogosto zdravili le shistosomozo (2).

V aktualnih raziskavah se osredotočajo predvsem na kombinacije različnih zdravil, ki bi jih lahko uporabili skupaj s prazikvantelom (2).

ZAŠČITA IN PREVENTIVA ŠIRJENJA BOLEZNI

Intenzivno se raziskuje možnost za razvoj cepiva proti shistosomozni. V času pisanja še ni na voljo dovolj učinkovitega cepiva, se pa s pojavom cepiv na podlagi informacijske ribonukleinske kisline (angl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA) poraja upanje, da bo s to tehnologijo uspel preboj tudi pri razvoju cepiva zoper krvne metljaje.

Velik poudarek še vedno temelji na preprečevanju bolezni. Obdobje množično zdravljenje ljudi na endemičnih območjih zmanjšuje izločanje parazitov in prekinja njihov življenjski krog, pomembna pa je tudi ustrezna sanitarna ureditev odpadnih voda (2, 7, 8).

ZAKLJUČEK

Shistosomoza ostaja bolezen, ki je nevarna tako krajevnomu prebivalstvu endemičnih področij kot popotnikom. Za zdravnike, ki v svoji klinični praksi prihajajo v stik s popotniki, je pomembno, da prepoznajo klinične simptome in znake shistosomoze, še posebej v povezavi s pozitivno epidemiološko anamnezo potovanja in stikom s sladko stojajočo vodo. Bolezen je namreč lahko zahrbtna in lahko preide v nepovratno kronično vnetje. Izboljšanje sanitarnih pogojev bi lahko v prihodnosti precej zmanjšalo izločanje parazitov v okolje.

LITERATURA

1. Clerinx J, Soentjens P. Schistosomiasis: Epidemiology and clinical manifestations. Post TW, ed [internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; c2023 [citirano 2023 Mar 18]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/schistosomiasis-epidemiology-and-clinical-manifestations?sectionName=Chronic%20infection&search=schistosomiasis&topicRef=5682&anchor=H6283805&source=see_link#
2. LoVerde PT. Schistosomiasis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1154: 45–70.
3. NIAID. Neglected tropical diseases [internet]. Bethesda: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; [pregledano 2016 Jul 11; citirano 2023 Mar 18]. Dosegljivo na: <https://www.niaid.nih.gov/research/neglected-tropical-diseases>
4. Boissier J, Grech-Angelini S, Webster BL, et al. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): An epidemiological case study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (8): 971–9.
5. King CH, Mahmoud AAF. Schistosomiasis and other trematode infections. In: Kasper D, Fauci A, eds. *Harrison's Infectious Diseases.* 3rd ed. McGraw-Hill Professional; 2015. p. 1146–51.
6. Olek MJ, Howard J. Schistosomiasis: Diagnosis. Post TW, ed [internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; c2023 [citirano 2023 Mar 18]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/schistosomiasis-diagnosis?search=schistosomiasis&source=search_result&selectedTitle=3~88&usage_type=default&display_rank=3
7. Olek MJ, Howard J. Schistosomiasis: Treatment and prevention. Post TW, ed [internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; c2023 [citirano 2023 Mar 18]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/schistosomiasis-treatment-and-prevention?search=schistosomiasis&source=search_result&selectedTitle=2~88&usage_type=default&display_rank=2
8. Molehin AJ, McManus DP, You H. Vaccines for human schistosomiasis: Recent progress, new developments and future prospects. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 18; 23 (4): 2255.

Peter Radšel¹

Potapljanje

Diving

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevarnosti potapljanja, kesonska bolezen, dekompresijska bolezen, barotrauma

Potapljanje je priljubljen šport, ki je kljub številnim tehnološkim napredkom za izboljšanje varnosti ob nepoznavanju okolja, fizikalnih in fizioloških procesov ter posledičnih omejitev lahko nevaren. Za svetovanje in ustrezno zdravljenje je treba razumeti fiziologijo potapljanja. Prepoznati moramo morebitne zdravstvene zaplete, ki se lahko pojavijo pri potapljanju, in jih ustrezno zdraviti. Najpogostejši zapleti, povezani s potapljanjem, so barotrauma ušesa in pljuč, dekompresijska bolezen in poškodbe, ki nastanejo zaradi podvodnega okolja.

ABSTRACT

KEY WORDS: diving hazards, caisson disease, decompression sickness, barotrauma

Diving is a popular sport that, despite many technological advances to improve safety, can be dangerous when one is unfamiliar with the environment, the physical and physiological processes, and the resulting limitations. Physicians need to understand the physiology of diving and advise people with chronic diseases. They should also recognize and properly treat any medical complications that may arise from diving. The most common complications associated with diving are ear and lung barotrauma, decompression sickness, and injuries resulting from the underwater environment.

¹ Doc. dr. Peter Radšel, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; peter.radsel@kclj.si

UVOD

»Ko te morje enkrat začara, te drži v svoji mreži čudes za vedno.«

(»The Sea, once it casts its spell, holds one in its net of wonder forever.«)

— Jacques Cousteau

V zadnjih desetletjih se je rekreativno potapljanje močno razširilo po svetu in trenutno je dejavnih okoli šest do devet milijonov rekreativnih potapljačev (1). S tem se tudi povečuje število neželenih posledic potapljanja in z njimi povezanih intervencij. Mednarodna raziskava je pokazala, da se manjše neprijetnosti zgodijo pri 1,3 % vseh potopov, nesreče zaradi dekompresije pa pri 2 od vsakih 10.000 potopov (2). Letno umre okoli 200 potapljačev (3).

Potapljanje običajno ne velja za naporen šport, saj je telo pod vodo breztežno in je zahtevan napor običajno le blag. Kljub temu se lahko zaradi nepredvidljivih okoljskih sprememb (tokovi, valovi, podvodne živali), povečanega upora potapljaškega regulatorja pri naraščajočih globinah in/ali čustvenih dejavnikov hitro pojavi velik fiziološki stres (4).

PREVENTIVNI PREGLEDI PRED POTAPLJANJEM

Pred začetkom potapljanja se priporoča zdravniški pregled za oceno sposobnosti za potapljanje. Oceno je od 18. do 40. leta starosti smiselno izvajati vsaka tri leta, kasneje enkrat letno (2).

Zdravniški pregled za oceno sposobnosti za potapljanje vključuje (5):

- anamnezo in klinični pregled,
- vizualni pregled bobniča,
- EKG v mirovanju,
- test pljučnega delovanja in
- cikloergometrijo.

Relativne in absolutne kontraindikacije za potapljanje

V tabeli 1 so predstavljena bolezenska stanja, pri katerih potapljanje ni priporočljivo

(absolutna kontraindikacija) oz. se je treba pred potapljanjem posvetovati s specialistom (relativna kontraindikacija).

POTAPLJANJE NA DAH

Zaradi velike gostote vode (1.000 kg/m^3) se ob potapljanju tlak okolja zelo spremeni že na majhni globini. Za vsakih dodatnih 10 m globine se tlak okolja dvigne za en bar. Tako je na globini 20 m tlak tri bare (en bar atmosferskega tlaka, ki se mu prišteje en bar na vsakih 10 m globine). Če se potapljač pri potopu spusti na 10 m, se volumen zraka v njegovih pljučih prepolovi, kar opisuje Boylov zakon. Teoretična meja globine za prosto potapljanje je dosežena, ko sprememb tlaka ni več mogoče nadomestiti z zmanjšanjem pljučnega volumna – teoretični najvišji tlak okolice v barih je enak vitalni kapaciteti pljuč, deljeni z rezidualnim volumnom. Povprečen človek lahko zadrži dih 30–90 sekund; izkušeni potapljači na dah pa lahko ostanejo pod vodo več kot 10 minut. Glavni dejavniki, ki vplivajo na trajanje zadrževanja diha, so volumen pljuč, stopnja porabe kisika (O_2) in toleranca za ogljikov dioksid (CO_2) (6). Hiperventilacija tik pred potopom zniža arterijski delni tlak CO_2 (angl. *partial pressure of carbon dioxide*, pCO_2), zato se odloži ponovni pojav dražljaja za dihanje, ki se običajno pojavi, ko pCO_2 naraste na 6–8 kPa (7). Hiperventilacija rahlo zviša tudi koncentracijo O_2 v pljučnih mešičkih in s tem arterijski delni tlak kisika (angl. *partial pressure of oxygen*, pO_2), kar pa ne nadomesti pomanjkanja O_2 , ki nastane proti koncu potopa. Ko je posameznikova zaloga O_2 porabljena, lahko pomanjkanje dihanja povzroči izgubo zavesti (izguba zavesti v plitvi vodi). Pri globinskem prostem potapljanju se pO_2 dodatno zniža v času dviga zaradi padajočega tlaka okolice. Tudi če potapljač pred potopom ni hiperventiliral, se lahko razvije hipoksija, ki povzroči izgubo zavesti, običajno v zadnjih nekaj metrih pod gladino (izguba zavesti pri dvigovanju).

Tabela 1. Absolutne in relativne kontraindikacije za potapljanje (2, 3). KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, FEV1 – forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi (angl. *forced expiratory volume in one second*), FVC – forsirana vitalna kapaciteta (angl. *forced vital capacity*), AKS – akutni koronarni sindrom, PFO – odprto ovalno okence (angl. *patent foramen ovale*), MET – presnovni ekvivalent (angl. *metabolic equivalent of task*).

Relativne kontraindikacije	Absolutne kontraindikacije
Ušesa	
<ul style="list-style-type: none"> • začetno vnetje zunanjega ušesa, • nepopolna zožitev slušnega kanala, • kronično nepravilno delovanje Evstahijeve cevi z oslabljenim Valsalvinim manevrom 	<ul style="list-style-type: none"> • popolna zožitev slušnega kanala, • akutno nepravilno delovanje Evstahijeve cevi, zaradi katere izenačitev tlaka z Valsalvinim manevrom ni mogoča, • raztrgan bobnič, • zgodovina akutne izgube sluha (z izraženo prizadetostjo ravnotežnega organa; akutna stopnja izgube sluha, akutna stopnja tinitusa)
Pljuča	
<ul style="list-style-type: none"> • dobro nadzorovana astma z zdravili ali brez (s stabilnim pljučnim delovanjem), • kronični bronhitis brez obstrukcije, • sekundarni pnevmotoraks z nepomembnimi spremembami na CT prsnega koša in normalnimi testi pljučnega delovanja 	<ul style="list-style-type: none"> • slabo nadzorovana astma, • akutno poslabšanje astme, • KOPB z okvarjenim delovanjem pljuč • FEV1/FVC < 70 % • FEV1 < 80 %, • akutno poslabšanje KOPB
Srce	
<ul style="list-style-type: none"> • več kot eno leto po AKS z normalno srčno rezervo in dobrim delovanjem prekata, • kronična atrijska fibrilacija z dobrim nadzorom frekvence in normalno toleranco za vadbo, • preekscitacijski sindrom, • blage boleznj zaklopki ali stanje po operaciji zaklopki z normalnima hemodinamiko in toleranco za obremenitev, • hemodinamsko nepomembne napake atrijskega in prekatnega pretina, • PFO, • zmogljivost več kot 6 MET 	<ul style="list-style-type: none"> • manj kot eno leto po AKS, • srčno popuščenje z zmanjšanim iztisnim deležem, • tahiaritmija, ki zahteva zdravljenje, • aortna ali mitralna zožitev z ustjem manj kot 1,5 cm², • hemodinamsko pomembne srčne nepravilnosti, • PFO, • zgodovina dekompresijske bolezni
Duševno zdravje	
<ul style="list-style-type: none"> • tesnoba, • psihiatrične bolezni v remisiji, • uporaba psihotropnih zdravil 	<ul style="list-style-type: none"> • dejavna depresija, bipolarna motnja ali psihoza, • zgodovina paničnih napadov, • odvisnost od psihoaktivnih snovi, • duševna zaostalost

NEVARNOSTI PRI AVTONOMNEM POTAPLJANJU Barotravma

Pri avtonomnem potapljanju se poleg jeklenke s stisnjenim zrakom uporablja regulator tlaka, ki oskrbuje potapljača z zrakom, s tlakom, ki ustreza tlaku okolice na kateri koli globini. Razlike v tlaku, ki nastanejo v času spusta in dviga, se odpravijo z rednim dihanjem. Če potapljač neustrezno zadrži dih in

se dvigne, lahko posledična razlika med tlakom v prsnem košu in tlakom okolice povzroči pljučno barotravmo (pnevmotoraks, medpljučni emfizem in zračna embolija).

Najpogostejša poškodba pri potapljačih je barotravma ušesa (2, 3). Pri spuščanju neuspešno izenačevanje tlaka v prostoru srednjega ušesa ustvari gradient tlaka preko bobniča. Nastane edem bobniča, ta pa se lahko celo pretрга.

Eden najhujših zapletov barotravme pa je arterijska zračna embolija, do katere pride pri poškodbah pljučnega žilja. Zračni mehurčki prizadenejo predvsem srčno-žilni in živčni sistem. To je življenje ogrožajoče stanje, kjer čim prej začnemo zdravljenje s O_2 , potapljač pa potrebuje zdravljenje v hiperbarični komori in intenzivno zdravljenje (2).

Toksičnost dušika

Raztapljanje plinov v tkivih je odvisno od vrste plina, tlaka, temperature in časa. Dušik (N_2) predstavlja približno 78 % zraka, ki ga vdihavamo pri potapljanju; predstavlja največji delež plinov v zraku, ki se med potopom raztapljajo v krvi in drugih telesnih tkivih. Časovni potek raztapljanja N_2 je med spuščanjem v globino eksponenten, pri čemer se razpolovni časi nasičenja zelo razlikujejo med telesnimi tkivi in organi. Med potopom lahko visoki delni tlaki N_2 delujejo anestetično (dušikova narkoza oz. globinska pijanost). Sodobni potapljaški računalniki imajo algoritme za izračun nasičenosti in desaturacije z N_2 . Skupaj z ostalimi spremenljivkami (globina in čas, srčni utrip, temperatura vode) ti algoritmi načrt potopa prilagodijo posamezniku (8).

Dehidracija

Potopitev telesa v vodo, ki ima nižjo temperaturo od telesa, zaradi periferne vazokonstrikcije poveča venski priliv v srce (9). Posledično se začne izločati atrijski natriuretični peptid (ANP). Hkrati je diureza okrepljena z zmanjšanim izločanjem anti-diuretičnega hormona (ADH) iz zadnjega režnja hipotalamusa. Med dvigovanjem se tekočina izgublja tudi z izdihanim zrakom, saj se suh zrak pod tlakom, ki ga potapljač diha, med izdihom navlaži. Dehidracija spremeni reološke lastnosti krvi in spodbuja razvoj dekompresijske bolezni. Potapljači morajo zato pred potopom in po potopu zaužiti dovolj tekočine.

Dekompresijska bolezen

Topnost plinov v tekočini je odvisna od tlaka (Henryjev zakon). Tlak okolice med dviganjem pada.

Med dviganjem lahko nastanejo mehurčki plina, če se iz raztopine izloči več plina, kot ga je mogoče izdihati. Ti lahko povzročijo embolijo in posledično tkivno hipoksijo (2, 3, 9). Do dekompresijske bolezni hitreje pride pri hipovolemiji, telesnem naporu, znižanem tlaku okolja (let z letalom, vožnja čez gorske prelaze), akutni okužbi, vročini, stresu, utrujenosti, uživanju psihoaktivnih snovi in odprtem ovalnem okenecu (angl. *patent foramen ovale*).

Za blago obliko sta značilni utrujenost in srbež. Simptomi najpogosteje spontano minejo v 30 minutah. Pri hujši obliki prevladujejo simptomi prizadetosti živčnega sistema (parestezije, bolečine, vrtoglavica, motnje vida, motnje zavesti) in dispneja. V hujših primerih je potrebno takojšnje zdravljenje s O_2 , infuzijo kristaloidov in zdravljenje v hiperbarični komori (2, 3).

Za preprečevanje dekompresijske bolezni je smiselno upoštevati naslednje previdnostne ukrepe (2):

- Potop naj se začne s spustom čim globlje.
- Med dvigovanjem naj ne bo ponavljajočih se dvigov v razponu nad 10 m.
- Zadnjih 10 m se je treba dvigovati počasi.
- Zadnjih 10 m dviga ne sme biti napornih.
- Ob dvigovanju je na globini 3–5 m priporočen varnostni postanek pet do deset minut.
- Časovnih omejitev potopa naj se ne prekorači.
- Varnostno raven potapljaškega računalnika je smiselno nastaviti na previdno.
- Po potopu je treba zaužiti dovolj tekočine.
- Po potopu se odsvetuje kajenje.
- Pred ponovnim potopom je smiselno počakati vsaj štiri ure.
- Priporočena sta največ dva potopa na dan.
- Pred vzponom na višjo nadmorsko višino na kopnem je treba počakati vsaj dve uri.

- V prvih dveh urah po potopu se odsvetuje izvajanje Valsalvinega manevra.
- V času prehlada se potapljanje odsvetuje.

Toksičnost kisika

Na velikih globinah in ob vdihovanju mešanice z višjim odstotkom O₂ lahko pride zaradi visokih pO₂ do epileptičnih krčev, ki se lahko pojavijo brez predhodnih opozorilnih znakov s strani živčevja (tinitus, vrtoglavica, motnje vida) (2, 3, 9, 10). Pri rekreativnih potopih na nižjih globinah s stisnjenim zrakom te nevarnosti ni.

Nevarnosti okolice

Morske živali so večinoma neškodljive, večina poškodb pa je posledica naključnih srečanj ali obrambnega ravnanja. Za poškodbe, ki jih povzročijo morske živali, so značilni bakterijska onesnaženost in tujki (2, 3). Občasno k poškodbi prispeva tudi delovanje strupa, ki je pogosto termolabilen (10).

Ujetost pod vodo je odgovorna za približno 20 % smrtnih potapljaških nesreč. Nevarnejši so predvsem potopi, ko nad glavo ni neposrednega, navpičnega dostopa do površine. Za potapljače, ki se želijo potapljati v jamah, kavernah, razbitinah ali pla-

vati pod ledom, sta smiselna ustrezno usposabljanje in dodatna oprema (3).

Letenje po potapljanju

Letenje z letalom je nekaj časa po potapljanju odsvetovano. Obdobje, v katerem je letenje odsvetovano, izračunajo sodobni potapljaški računalniki na podlagi pogostosti in trajanja potopov. Nevarnost predstavlja tudi vožnja čez gorske prelaze. Znižani zračni tlak zaradi višje nadmorske višine namreč povzroči simptomatsko dekompresijsko bolezen. Priporoča se, da se po posameznih potopih brez dekompresijskega postanka ne leti vsaj 12 ur in vsaj 24 ur po vseh drugih potopih (tj. kadar koli se je oseba potopila več kot enkrat na dan ali je opravila dekompresijski postanek) (3).

ZAKLJUČEK

Z doslednim upoštevanjem navodil je potapljanje varen in privlačen šport. Poznavanje simptomov in znakov najpogostejših bolezni, povezanih s potapljanjem, ter mehanizmov, ki do tega pripeljejo, pa omogoča hitrejše ukrepanje in posledično boljši izhod zdravljenja.

LITERATURA

1. DEMA: 2023 fast facts on recreational scuba diving and snorkeling [internet]. San Diego: Diving Equipment and Marketing Association; c2023 [citirano 2023 Mar 13]. Dosegljivo na: <https://www.dema.org/store/download.aspx?id=7811B097-8882-4707-A160-F999B49614B6>
2. Eichhorn L, Leyk D. Diving medicine in clinical practice. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112 (9): 147–57.
3. Denoble P, Caruso J, Nelson C, et al. Diving fatalities [internet]. In: Tillmans F, ed. DAN Annual Diving Report 2020 Edition: A report on 2018 diving fatalities, injuries, and incidents. Durham (NC): Divers Alert Network; c2021 [citirano 2023 Mar 13]. p. 7–24. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582514/>
4. Buzzacott P, Pollock NW, Rosenberg M. Exercise intensity inferred from air consumption during recreational scuba diving. *Diving Hyperb Med.* 2014; 44 (2): 74–8.
5. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 128 (8): 873–934.
6. Schagatay E. Predicting performance in competitive apnoea diving. Part I: Static apnoea. *Diving Hyperb Med.* 2009; 39 (2): 88–99.
7. Lin YC, Lally DA, Moore TO, et al. Physiological and conventional breath-hold breaking points. *J Appl Physiol.* 1974; 37 (3): 291–6.
8. Beckett A, Kordick MF. Risk factors for dive injury: A survey study. *Res Sports Med.* 2007; 15 (3): 201–11
9. Pendergast DR, Moon RE, Krasney JJ, et al. Human physiology in an aquatic environment. *Compr Physiol.* 2015; 5 (4): 1705–50.
10. Whittle K, Gallacher S. Marine toxins. *Br Med Bull.* 2000; 56 (1): 236–53.

Gašper Govekar¹, Tomaž Goslar²

Višinska bolezen

High-altitude Sickness

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: visoka nadmorska višina, višinska bolezen, višinski pljučni edem, višinski možganski edem

Visokogorska območja so zaradi manjše vsebnosti kisika v zraku, nizkih temperatur in močnejšega sončnega obsevanja človeku negostoljubno okolje. Glavno težavo na višini predstavlja manjša razpoložljivost kisika, ki ob prehitrem vzponu na nadmorsko višino nad 2.500 m lahko povzroči razvoj višinske bolezni. Višinska bolezen se pokaže kot akutna višinska bolezen, ki jo sestavljajo neznčilni simptomi in znaki in večinoma ob prenehanju vzpenjanja ne potrebuje zdravljenja, višinski možganski edem, katerega vodilni znak je ataksija in ob neustreznem ukrepanju lahko povzroči smrt, ter višinski pljučni edem s stopnjujočo dispnejo, ki prav tako zahteva takojšnje ukrepanje. Najučinkovitejše zdravljenje ob pojavu katere izmed oblik višinske bolezni je spust. Vsi ostali ukrepi nam kupijo le dodaten čas za umik iz hipoksičnega okolja višine.

ABSTRACT

KEY WORDS: high altitude, acute mountain sickness, high-altitude pulmonary edema, high-altitude cerebral edema

High-altitude areas are inhospitable to humans due to lower oxygen content in the air, low temperatures, and higher solar radiation. The main problem at altitude is the lower availability of oxygen, which can lead to altitude sickness if one ascends too quickly to altitudes above 2,500 meters. Altitude sickness manifests as acute mountain sickness, which consists of nonspecific symptoms and signs, and usually requires no treatment if the ascent is stopped; high-altitude cerebral edema with ataxia as the most important sign, which can lead to death if not treated adequately; and high-altitude pulmonary edema with increasing respiratory distress, which also requires immediate action. The most effective treatment for all forms of altitude sickness is descent. All other measures only buy additional time to withdraw from the hypoxic environment of high altitude.

¹ Gašper Govekar, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Tomaž Goslar, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tomaz.goslar@kclj.si

UVOD

Visokogorska območja so zaradi manjše vsebnosti kisika v zraku, nizkih temperatur in močnejšega sončnega obsevanja človeku negostoljubno okolje. Kljub vsem omenjenim dejavnikom so nekatera visokogorska območja (Etiopsko višavje, Tibetanska planota in Andsko višavje) stalno poseljena že več 10.000 let. V tisočletjih stalne poselitve visokogorskih območij so te populacije razvile genetske in fiziološke prilagoditve negostoljubnemu okolju. Kdor v visokogorska območja zahaja le občasno, se vsakič znova sreča z obremenitvami zaradi okolja, na katerega ni prilagojen (1).

Atmosferski tlak se z višjo nadmorsko višino niža približno eksponentno. Delež kisika v atmosferi je na različnih višinah stalen, se pa z višjo nadmorsko višino in posledično nižjim atmosferskim tlakom nižajo delni tlaki posameznih plinov v atmosferi. To pomeni manjšo gostoto oz. razpoložljivost kisika, ki se v organizmu kaže kot pomanjkanje kisika in je vzrok za večino težav, ki se pojavijo na visoki nadmorski višini. Pomanjkanje kisika vodi v upočasnjeno delovanje celic in organov ter upočasnjeno obnovo. Nad določeno nadmorsko višino telo zaradi pomanjkanja kisika ne more več zadostiti energetskim potrebam in začne propadati (2).

Aklimatizacija je proces postopnega prilagajanja na višjo nadmorsko višino. Odvisno od posameznikovih sposobnosti prilagajanja višini lahko človek stalno živi na nadmorski višini do 5.500 m, na višjih nadmorskih višinah pa lahko biva le omejen čas (2).

Z višino se niža tudi temperatura, in sicer na vsakih 150 m nadmorske višine za približno 1 °C. Zaradi močnega vetra, ki je pogost na visokih nadmorskih višinah, je občutek mraza še hujši. Oboje lahko hitro povzroči ozeblino ali omrzline. Zmanjšuje se tudi absolutna vlažnost (količina vodne pare v volumnu zraka ob določeni temperaturi), kar poveča izgubo vode z dihanjem

in lahko vodi v dehidracijo. Zaradi manjše gostote zraka na višjih nadmorskih višinah se povečuje sončno sevanje, ki je na višini 4.000 m za 100 % večje kot na morski gladini. Sončno sevanje je še močnejše zaradi odboja s snega, ki lahko odbije tudi do 90 % sončnega sevanja. Večja je tudi izpostavljenost ionizirajočemu sevanju iz vesolja (2).

Ob vzponu na višino se ob preseženih aklimatizacijskih sposobnostih pojavijo z višino povezane bolezni: akutna višinska bolezen (angl. *acute mountain sickness*, AMS), akutni višinski možganski edem (angl. *high-altitude cerebral edema*, HACE) in akutni višinski pljučni edem (angl. *high-altitude pulmonary edema*, HAPE). Ob pomanjkanju kisika zaradi višine se lahko poslabšajo tudi kronične bolezni, in sicer pljučne bolezni (kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), astma, cistična fibroza in intersticijske pljučne bolezni), srčno-žilne bolezni (srčno popuščanje, ishemična bolezen srca in pljučna hipertenzija) in bolezni živčevja (migrene in možgansko-žilne bolezni) (4). Tudi bolniki s kroničnimi boleznimi, na katere višina nima neposrednega vpliva (npr. sladkorna bolezen), se morajo pred vzponom posebej pripraviti na morebitne težave, ki jih prinaša visokogorsko okolje (5).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV Z VIŠINO POVEZANIH BOLEZNI

Za pojav z višino povezanih bolezni je poleg absolutne nadmorske višine ključna hitrost vzpona. Neustrezen profil aklimatizacije ali hiter vzpon sta najpogostejša razloga za pojav z višino povezanih bolezni. Nadaljevanje vzpona kljub pojavu začetnih simptomov in znakov vodi v hujše oblike AMS z večjim tveganjem za pojav HAPE in/ali HACE. Težko je napovedati, kdo bo ob prvem vzponu na višino zbolel za katero od oblik višinske bolezni. Kdor je ob predhodnih vzponih dobro prenašal višino, se lahko vzpenja hitreje od priporočil, posebno previdnost pa je potrebna pri tistih, ki so

v preteklosti že imeli katero od oblik višinske bolezni, saj imajo večjo verjetnost za ponovitev bolezni ob podobnih značilnostih vzpona. Večja občutljivost nekaterih posameznikov ni povsem pojasnjena. Dehidracija poveča verjetnost pojava AMS. Starejši od 65 let imajo večjo verjetnost za pojav HAPE, ne pa tudi za pojav AMS in HACE. Spol pri pojavnosti višinske bolezni nima pomembne vloge, prav tako ne fizična pripravljenost in prehrana. Alkohol in uspavala lahko poslabšajo simptome AMS (6–8).

AKLIMATIZACIJA IN PREVENTIVA

Predhodna aklimatizacija, tj. nekajdnevno bivanje na nadmorski višini 2.200–3.000 m ali uporaba višinskih sob (hipoksični šotor) pred nadaljevanjem vzpona na višje nadmorske višine, zmanjša verjetnost pojava AMS. Pri vzponih na 2.500–3.000 m je priporočena hitrost vzpenjanja manj kot 500 m dnevno. Pomembnejša kot vzpon in dosežena nadmorska višina čez dan je sprememba nadmorske višine, na kateri se prespi čez noč. Vsakih tri do štiri dni vzpenjanja je priporočljiv dan počitka (7).

Teren in logistika pogosto ne dopuščata tako nadzorovanega vzpenjanja. Ob pričakovani povečani spalni višini za več kot 500 m v enem dnevu je dan pred ali za takim vzponom priporočljivo narediti dan počitka. Število dni, ki jih potrebujemo za nadzorovan vzpon na želeno višino, lahko ocenimo z deljenjem višinske razlike s priporočenim dnevnim vzponom 500 m (7).

Strnjena priporočila za varen vzpon in aklimatizacijo prikazuje tabela 1.

Farmakološka preventiva AMS je priporočljiva le v izjemnih razmerah tvegane vzpona:

- ob vzponu na absolutno višino nad 3.500 m v enem dnevu,
- pri pričakovanem dnevnem vzpenjanju na višini nad 3.000 m za več kot 500 m brez možnosti počitka in
- pri občutljivih posameznikih, ki so že imeli katero od oblik višinske bolezni.

Za farmakološko preventivo AMS in HAPE je priporočen acetazolamid v odmerku 125–250 mg na 12 ur dan pred vzponom ali na dan vzpona, z jemanjem zdravila pa nadaljujemo še dva do štiri dni po doseženi ciljni višini ali do začetka sestopa. Druga možnost ali dodatna farmakološka preventiva višinske bolezni je deksametazon 2 mg na 6 ur ali 4 mg na 12 ur z začetkom dan pred začetkom vzpona ali na dan vzpona ter prenehanjem dva do štiri dni po doseženi ciljni višini ali ob začetku sestopa. Deksametazon lahko ob daljši uporabi povzroči zavoro nadledvične žleze, zato jemanje več kot sedem zaporednih dni ni priporočljivo. Še ena možnost farmakološke preventive je ibuprofen v odmerku 600 mg na 8 ur (6, 7).

Farmakološka preventiva HAPE je priporočljiva le pri tistih, ki so v preteklosti že imeli HAPE. Priporočeno zdravilo je nifedipin v odmerku 30 mg na 12 ur peroralno dan pred vzponom z nadaljevanjem do sestopa ali vsaj štiri do sedem dni bivanja na višini. Kot možno farmakološko preventivo HAPE lahko uporabljamo tudi

Tabela 1. Priporočila za varen vzpon in aklimatizacijo (6–8). AMS – akutna višinska bolezen (angl. *acute mountain sickness*).

Višinska bolezen se lahko pojavi pri nadmorskih višinah 2.500–3.000 m.

Dnevno povečanje spalne višine naj ne presega 500 m.

Če zaradi terena ali logistike pričakujemo dnevni vzpon za več kot 500 m, je dan pred tem ali za tem priporočljivo narediti dan počitka.

V primeru pojava simptomov in znakov AMS je treba prenehati z vzponom.

sildenafil v odmerku 50 mg na 8 ur ali tadalafil 10 mg na 12 ur, vendar le pri tistih, ki nifedipina ne morejo ali ne smejo prejeti. V preventivi HAPE se je pri tvegani populaciji izkazal tudi inhalatorni agonist adrenergičnih receptorjev β salmeterol v odmerku 125 μ g na 12 ur, ki pa je zaradi visokih odmerkov pogosto povezan s pojavom neželenih stranskih učinkov. Uporaba salmeterola je priporočljiva le, ko druga zdravila niso na voljo ali so kontraindicirana (6, 7).

AKUTNA VIŠINSKA BOLEZEN

AMS se kaže kot neznačilni simptomi, ki se lahko pojavijo že pri nadmorski višini nad 2.500 m (pri dovzetnih posameznikih tudi nižje). Težave se razvijejo v štirih do dvanajstih urah po prihodu na višino, se pogosto stopnjujejo v prvi noči na višini in nato postopoma spontano izzvenijo v najkasneje petih dneh. Vodilni simptom AMS je glavobol, pogosto pa ga spremljajo tudi izguba teka, slabost in bruhanje, vrtoglavica, utrujenost, izčrpanost, brezvoljnost, težave s spanjem, periferni edemi ali palpitanje. Diagnozo vedno postavimo na podlagi kliničnih simptomov in znakov, različni točkovniki pa so le opora za oceno resnosti stanja (tabela 2) (6, 9).

Zaradi neznačilnih simptomov in znakov višinske bolezni je diagnoza predvsem pri blagih oblikah bolezni negotova. Podobno klinično sliko lahko ugotovimo tudi pri izčrpanosti, dehidraciji, sončarici, vročinskem udaru ali alkoholnem mačku (6, 8).

Patofiziološko imata AMS in HACE skupne mehanizme nastanka, ki jih natančno ne poznamo. Pomembno vlogo pri nastanku AMS ima hipoksemija, ki je bolj izražena zaradi kombinacije različnih dejavnikov, kot so zavrt dihalni odgovor na hipoksijo, slabša izmenjava plinov zaradi intersticijskega pljučnega edema, povečane presnove in zadrževanja tekočine. Bolj izražena hipoksija poveča pretok arterijske krvi skozi možgane in prepustnost žilja. K razvoju HACE verjetno prispevajo tudi

neustrezna avtoregulacija možganskega pretoka in različen bolečinski prag. HACE predstavlja končno stopnjo AMS (6).

Zdravljenje akutne višinske bolezni

Pri blagih oblikah AMS zadostuje nekaj dni počitka in prenehanje vzpenjanja ter telesnih naporov. Pri omilitvi simptomov pomaga spanje z visokim vzglavjem. Najučinkovitejše zdravljenje je sestop, sploh če začetni ukrepi ne pomagajo. Bolnik naj sestopi do umiritve težav, za kar običajno zadostuje spust za 300 m. Pomembno je, da bolnik vedno sestopa v spremstvu zdrave osebe. Pri hujših oblikah AMS ali ko sestop ni mogoč, je učinkovita uporaba kisika v koncentraciji, ki zadostuje za zasičenost hemoglobina s kisikom v arterijski krvi nad 90 %, acetazolamid v odmerku 250 mg na 12 ur (2,5 mg na kg telesne teže na 12 ur pri otrocih) in deksametazon v odmerku 4 mg na 6 ur (0,15 mg na kg telesne teže na 6 ur, vendar ne več kot 4 mg na odmerek pri otrocih).

Glavobol zdravimo simptomatsko. Učinkovita je uporaba paracetamola v odmerku 1 g na 8 ur ali ibuprofena v odmerku 600 mg na 8 ur. Tudi slabost in bruhanje zdravimo simptomatsko z uporabo antiemetikov, in sicer dimenhidrinat v odmerku 40 mg dnevno ali tietilperazin 6,5 mg do 3-krat dnevno (6–8) (tabela 3).

VIŠINSKI MOŽGANSKI EDEM

HACE se razvije iz AMS, s stopnjevanjem glavobola, ki ne popusti po običajnih analgetikih (paracetamol, nesteroidni antirevmatikih (NSAR)). Pogosto so bolj kot pri AMS izraženi slabost, bruhanje in vrtoglavica, poleg simptomov višinske bolezni pa je prisotna še ataksija. Z napredovanjem HACE je vedno bolj izraženo nerazumno vedenje, zmedenost, halucinacije in motnja zavesti, končno pa koma in smrt zaradi depresije dihanja (tabela 2). Za prepoznavo ataktične hoje je zelo občutljiv test hoje s postavlja-

njem pete pred prste. Brez hitrega ukrepanja lahko HACE povzroči smrt v manj kot 24 urah (3, 6, 7).

Podobno klinično sliko lahko ugotovimo tudi pri epileptičnem napadu, zastrupitvi z ogljikovim monoksidom, akutni psihozi, nizkem krvnem sladkorju, diabetični ketoacidozi, hiponatriemiji, alkoholnem opoju, znižani telesni temperaturi, migreni ali možganski kapi (6, 8).

Patofiziologija HACE je enaka kot pri AMS, le da predstavlja končno stopnjo bolezenskega poteka.

Zdravljenje višinskega možganskega edema

Ob sumu na HACE je treba takoj prenehati z vzponom in čim prej pričeti s sestopom, dokler simptomi ne izzvenijo.

Kadar sestop zaradi vremenskih razmer, terena, poškodb ali resnosti bolezni ni mogoč, so možni pristopi k zdravljenju (6–8):

- Kisik po obrazni maski ali nosnem katestru s pretokom, ki omili težave. Običajno zadostujejo pretoki za vzdrževanje nasičenosti hemoglobina v arterijski krvi nad 90 %.
- Acetazolamid v odmerku 250 mg na 12 ur ali 2,5 mg na kg telesne teže na 12 ur pri otrocih.
- Deksametazon v začetnem odmerku 8 mg peroralno, intramuskularno ali intravenosko in v nadaljevalnem odmerku 4 mg na šest ur do umiritve simptomov. Odmerek za otroke je 0,15 mg na kg telesne teže na šest ur.
- Paracetamol učinkovito zmanjša glavobol zaradi AMS, vendar je neučinkovit pri zdravljenju AMS.
- Ibuprofen učinkovito zmanjša glavobol zaradi AMS, vendar je neučinkovit pri zdravljenju AMS.
- Stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) poveča tlak v alveolih, kar izboljša izmenjavo plinov in oksigenacijo.

- Prenosna hiperbarična komora je učinkovit način zdravljenja AMS. Težavo predstavljajo bolniki s klavstrofobijo ali bruhanjem. Potreben je stalen nadzor.

VIŠINSKI PLJUČNI EDEM

HAPE se lahko razvije pri zdravih posameznikih na nadmorskih višinah 2.500–3.000 m znotraj petih dni po vzponu na višino. HAPE pod višino 3.000 m ali po sedmih dneh bivanja na višini 2.500–3.000 m je izjemno redek. HAPE pogosto spremljajo tudi znaki AMS. V začetni stopnji se kaže kot neobičajno huda dispneja ob naporu, blag kašelj, občutek tiščanja v prsah in zmanjšana zmogljivost. S stopnjevanjem edema se poslabša kašelj in občutek dispneje, pojavi pa se tudi ortopneja. V pozni stopnji se pojavi hropenje in za pljučni edem značilen krvavkasto penast izmeček. Ob kliničnem pregledu najdemo centralno cianozo, tahipnejo, tahikardijo, blago povišano telesno temperaturo in poke nad pljuči (6, 8). Simptome HAPE prikazuje tabela 2.

HAPE se lahko pokaže s podobno klinično sliko kot druge bolezni dihal, ki se pojavljajo v visokogorju: fiziološka dispneja, kašelj zaradi višine, apneja v spanju, hiperventilacijski sindrom, astma, bronhospazem, pljučnica, pnevmotoraks, nevrogeni pljučni edem v sklopu HACE, srčni infarkt ali srčno popuščanje (6, 7).

Patofiziološki mehanizmi nastanka HAPE se razlikujejo od AMS in HACE. Pomembno vlogo pri razvoju HAPE ima pri posameznikih močnejše izražena hipoksična vazokonstrikcija pljučnih žil, ki povzroči pljučno arterijsko hipertenzijo. Dodatno na razvoj HAPE verjetno vplivajo še številni drugi dejavniki, kot so zavrt dihalni odgovor na hipoksijo, manjša difuzijska kapaciteta pljuč, nižja vitalna kapaciteta in večja dejavnost simpatičnega živčevja. Mehanizem HAPE za zdaj ni v celoti pojasnjen (6).

Zdravljenje višinskega pljučnega edema

Hiter sestop za 1.000 višinskih metrov (ali vsaj dokler simptomi ne izzvenijo) je najučinkovitejše zdravljenje HAPE. Pri spustu naj se bolnik čim manj napreza in ga opravi v spremstvu zdrave osebe. Zdravljenje je povzeto v tabeli 3.

Kisik po obrazni maski ali nosnem katetru s pretokom, ki zadošča za zasičenost hemoglobina v arterijski krvi vsaj 90 %, uporabimo med čakanjem na evakuacijo ali med sestopom.

Nifedipin v obliki s podaljšanim sproščanjem in odmerku 30 mg na 12 ur je priporočen, ko takojšen sestop ni mogoč ali nimamo na voljo drugih oblik zdravljenja (kisik, prenosna hiperbarična komora itd.).

Kljub posameznim poročilom o uspešnem zdravljenju HAPE z inhalatornimi agonisti adrenergičnih receptorjev β trenutno ni dovolj dokazov o njihovi učinkovitosti, zato njihova uporaba ni priporočljiva.

Zaviralci fosfodiesteraze povzročajo vazodilatacijo pljučnih arterij in imajo glede na fiziološke mehanizme delovanja pričakovano učinkovitost pri zdravljenju HAPE, vendar za zdaj o učinkovitosti v prak-

si nimamo prepričljivih dokazov, zato so priporočljivi le v primeru, ko ostali pristopi zdravljenja niso dostopni (sestop ni mogoč in kisik, nifedipin ali prenosna hiperbarična komora niso na voljo). Hkratna uporaba nifedipina zaradi povečanega vazodilatatornega učinka ni priporočljiva. Iz skupine zaviralcev fosfodiesteraze lahko uporabimo sildenafil 50 mg na 8 ur ali tadalafil 10 mg na 12 ur.

Diuretiki so neučinkoviti pri zdravljenju HAPE in njihova uporaba ni priporočena, saj je večina bolnikov že hipovolemičnih.

Acetazolamid zaradi diuretičnega učinka in dodatne dehidracije ter spodbujanja dihanja lahko še poslabša HAPE in ob pomanjkanju dokazov o učinkovitosti ni priporočen.

Deksametazon zaradi pomanjkljivih dokazov o učinkovitosti ni priporočljiv kot zdravilo prvega izbora, temveč le, ko ostali pristopi zdravljenja niso dostopni.

CPAP ali pozitiven tlak ob izdihu (angl. *expiratory positive airway pressure*, EPAP) po obrazni maski glede na fiziološke mehanizme delovanja povečata volumen pljučnih mešičkov in izboljšata oksigenacijo pri bolnikih s HAPE. Zaradi pomanjkljivih doka-

Tabela 2. Klinična slika različnih oblik višinske bolezni (6–8).

Akutna višinska bolezen	Višinski možganski edem	Višinski pljučni edem
glavobol,	stopnjevanje glavobola,	vse hujša dispneja,
izguba teka,	bruhanje,	kašelj,
slabost in bruhanje,	vrtočlavlava,	občutek tiščanja v prsni,
vrtočlavlava,	ataksija,	ortopneja,
utrujenost,	nerazumno vedenje,	hropenje,
izčrpanost,	zmedenost,	krvavkasto penast izmeček,
brezvoljnost,	halucinacije,	centralna cianoza,
težave s spanjem,	motnja zavesti,	tahipneja,
periferni edemi,	koma	tahikardija,
palpitacije		poki ob osluškovanju pljuč,
		blago povišana temperatura

Tabela 3. Priporočeni odmerki zdravil za preventivo in zdravljenje različnih oblik višinske bolezni (5, 6). AMS – akutna višinska bolezen (angl. *acute mountain sickness*), HACE – akutni višinski možganski edem (angl. *high-altitude cerebral edema*), po. – peroralno, iv. – intravenozno, im. – intramuskularno, HAPE – akutni višinski pljučni edem (angl. *high-altitude pulmonary edema*), inh. – inhalatorno.

Zdravilo	Indikacija	Aplikacija	Odmerek
acetazolamid	AMS-preventiva HACE-preventiva	po.	125 mg na 12 ur otroci: 2,5 mg na kg na 12 ur
	AMS-zdravljenje HACE-zdravljenje	po.	250 mg na 12 ur otroci: 2,5 mg na kg na 12 ur
deksametazon	AMS-preventiva HACE-preventiva	po.	2 mg na 6 ur ali 4 mg na 12 ur otroci: preventiva ni priporočena
	AMS-zdravljenje	po., iv., im.	4 mg na 6 ur
	HACE-zdravljenje	po., iv., im.	8 mg začetni odmerek, nato 4 mg na 6 ur otroci: 0,15 mg na kg na 6 ur (ne več kot 4 mg na odmerek)
ibuprofen	AMS-preventiva	po.	600 mg na 8 ur
nifedipin	HAPE-preventiva HAPE-zdravljenje	po.	30 mg na 12 ur ali 20 mg na 8 ur
sildenafil	HAPE-preventiva HAPE-zdravljenje	po.	50 mg na 8 ur
tadalafil	HAPE-preventiva HAPE-zdravljenje	po.	10 mg na 12 ur
salmeterol	HAPE-preventiva	inh.	125 µg na 12 ur

zov je uporaba priporočena le kot dopolnilo zdravljenju s kisikom ali ko drugi načini zdravljenja niso na voljo.

Prenosna hiperbarična komora je učinkovita za zdravljenje HAPE, vendar ima, če je izvedljiv, spust vseeno prednost (7).

ZAKLJUČEK

Vpliv visoke nadmorske višine predstavlja resno omejitev človeškemu organizmu in ob

neupoštevanju pravil varnega vzpenjanja lahko pripelje do življenjsko ogrožajočih stanj. Najboljša preventiva je počasno vzpenjanje in postopna aklimatizacija, ki poskrbi za varen vzpon in lepšo izkušnjo izleta v visokogorska območja. Ob prvih znakih višinske bolezni je treba vzpon prekiniti in ob slabšanju bolezenskih znakov pričeti s sestopom, zdravila in drugi ukrepi pa pogosto le pridobijo dodaten čas za varen spust.

LITERATURA

1. Goslar T. Stalna poselitev na veliki nadmorski višini. *Geogr. obz.* 64 (3/4): 48–52.
2. Milledge J, West J, Schoene R. Altitude acclimatization and deterioration. In: Milledge J, West J, Schoene R, eds. *High altitude medicine and physiology*. London: Hodder Arnold; 2007. p. 39–49.
3. Milledge J, West J, Schoene R. Acute mountain sickness. In: Milledge J, West J, Schoene R, eds. *High altitude medicine and physiology*. London: Hodder Arnold; 2007. p. 251–69.
4. Milledge JS, Küpper T. Consensus statement of the UIAA medical commission: People with pre-existing cardiovascular conditions going to the mountains [internet]. Bern: UIAA; c2008 [citirano 2023 Mar 10]. Dosegljivo na: https://theuiaa.org/documents/mountainmedicine/UIAA_MedCom_Rec_No_13_Preexisting_Conditions_2008_V1-1.pdf
5. Hillebrandt D, Gurtoo A, Kupper T, et al. UIAA medical commission recommendations for mountaineers, hillwalkers, trekkers, and rock and ice climbers with diabetes. *High Alt Med Biol.* 2018.
6. Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev.* 2017; 26 (143): 160096.
7. Luks AM, Auerbach PS, Freer L, et al. Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2019 update. *Wilderness Environ Med.* 2019; 30 (4S): S3–18.
8. Küpper T, Gieseler U, Angelini C, et al. Consensus statement of the UIAA medical commission vol: 2. Emergency field management of acute mountain sickness, high altitude pulmonary edema and high altitude cerebral edema [internet]. Bern: UIAA; c2012 [citirano 2023 Mar 11]. Dosegljivo na: https://theuiaa.org/documents/mountainmedicine/English_UIAA_MedCom_Rec_No_2_AMS_HAPE_HACE_2012_V3-2.pdf
9. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, et al. The 2018 Lake Louise acute mountain sickness score. *High Alt Med Biol.* 2018; 19 (1): 4–6.

TRAVEL MEDICINE 7

- 3** Foreword in place of an introduction – *Tadeja Kotar*
- 5** The Impact of Climate Change on Vectors and Disease in Travelers – *Tatjana Lejko Zupanc*
- 15** New Developments in Travel Medicine – *Tadeja Kotar*
- 23** Vaccinations and Chemoprophylaxis in Travel Medicine – *Zoran Simonović*
- 33** The Pre-travel Consultation – General Advice for Travelers – *Ondina Jordan Markočič*
- 39** Traveling with Children – *Anja Radšelj*
- 49** Consulting for Pregnant Women and Gynaecological Pre-Travel Advice – *Damjana Koželj*
- 57** Immunocompromised Travelers – *Tereza Rojko*
- 67** Pre-travel Consultation with the Family Doctor – *Maja Kolšek-Šušteršič*
- 73** Treatment of Travelers at the Tropical Diseases and Travelers Clinic – *Neža Trebše, Katarina Vincek, Tadeja Kotar*
- 81** Eosinophilia in Travelers – *Maja Cvelbar Vozelj, Gabriele Turel*
- 91** Malaria – *David Zupančič*
- 99** Travelers' Diarrhea – *Karla Berlec, Tadeja Kotar*
- 111** Microbiological diagnostics of viral infections in returning travelers – *Miša Korva, Tatjana Avšič-Županc*
- 125** Microbiological Diagnosis of Parasitic Infections in Travelers – *Barbara Šoba Šparl*
- 135** Dengue – *Katarina Vincek, Tadeja Kotar*
- 141** Typhoid Fever and Paratyphoid Fever – *Barbara Stalowsky Poglajen*
- 147** Cholera – *Janina Tamše, Darja Vidmar Vovko*
- 155** Sexually Transmitted Infections in Travelers – *Mojca Matičič, Barbara Kokošar Ulčar*
- 171** Leishmaniasis – (Another) Great Imitator – *Črt Loboda, Andreja Saje*
- 181** Poliomyelitis – *Nina Gorišek Miksič*
- 187** Schistosomiasis – *Matija Jager, Rajko Saletinger*
- 195** Diving – *Peter Radšelj*
- 201** High-altitude Sickness – *Gašper Govekar, Tomaž Goslar*